UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1908 N°

ÉTUDE

SUR

QUELQUES GLYCÉMIES

LA GLYCÉMIE EXPÉRIMENTALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 24 décembre 1908 à 1 heure

PAR

A. BAUDOUIN

Ancien Interne des Hopitaux

Président	M. DEBOVE, *professeur.*
Juges.	MM. Gilbert BALLET, *professeur.*
	JEANSELME, *agrégé.*
	JEANNIN, *agrégé.*

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

G. JACQUES, EDITEUR

14, RUE HAUTEFEUILLE, 14

1908

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBOVE

A MON CHER MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT

A MES MAITRES D'INTERNAT

M. le Docteur OULMONT. *Charité 1904-1905.*

M. le Professeur RAYMOND. *Salpêtrière 1905-1906.*

M. le Professeur agrégé CLAUDE. *Salpêtrière 1905-1906.*

M. le Professeur DEBOVE. *Beaujon 1906-1907.*

M. le Professeur agrégé MARFAN. *Enfants-Malades 1906-1907.*

M. le Professeur GILBERT. *Broussais 1907-1908.*

M. le Professeur agrégé CARNOT. *Broussais 1907-1908.*

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A MON INSTRUCTION

MM. les Docteurs BINOT, CASTAIGNE, FOURNIER, GARNIER, UILLAIN, HÉRISSEY, HUET, JOUSSET, LEREBOULLET, MARION, ATHERY, RETTERER, RIEFFEL.

INTRODUCTION

Notre intention première était de consacrer ce travail à des recherches sur le sucre du sang des diabétiques. Nous voulions étudier chez eux les variations de la glycémie sous l'influence de l'alimentation, des régimes, de la médication.

Nous nous sommes rapidement aperçu qu'une semblable étude était prématurée en l'absence des données correspondantes chez l'homme normal. Aussi, abandonnant pour le moment le terrain du diabète, nous sommes-nous appliqué à fixer quelques points de l'histoire des glycémies : c'est une sorte d'introduction à l'étude des diabètes. Certes, le sujet des glycémies comporte une littérature considérable : il a suscité des mémoires innombrables de la part des physiologistes : mais plus rares sont les médecins qui ont étudié à ce point de vue le sang de l'homme sain et malade : c'est lui que nous avons spécialement eu en vue.

Ce travail comprend quatre parties :

La première regarde la technique : on ne saurait ici y attacher trop d'importance, car d'elle dépendent les résultats et la confiance qu'on peut leur accorder. Tandis qu'en histologie, on peut produire des dessins et des préparations à l'appui et à la justification de ses dires, on ne peut, en chimie biologique, que se prévaloir d'une bonne technique consciencieusement appliquée. Nous avons longuement éprouvé les divers procédés proposés avant de nous arrêter à une technique qui nous inspirât confiance. Nous essayons d'en justifier la valeur.

La deuxième partie, surtout bibliographique, cherche à mettre

au point, sans prétention à être complète, la question de la glycémie normale. Toutes les grandes lignes du sujet ont été tracées par Claude Bernard : mais, depuis lui, des hommes comme Pavy, Lépine, Pflüger et bien d'autres ont consacré leur vie à son étude. Nous avons cherché à présenter le résumé de leurs recherches, en insistant sur les points en litige : nous verrons malheureusement qu'ils sont nombreux.

Une courte troisième partie amorce le sujet des glycémies pathologiques. Elle devrait être entièrement remplie par l'étude du diabète : nous venons de dire que nous remettions son étude.

Dans la quatrième partie enfin, nous essayons de préciser un point essentiel de physiologie pathologique, en explorant les fonctions du foie, au lit du malade, par l'épreuve de la glycémie expérimentale. La chose se comprend d'elle-même, étant donné que chacun connaît la glycosurie expérimentale. Sans nous dissimuler aucunement que la complexité du phénomène soulève de grosses difficultés d'interprétation, nous espérons montrer que l'étude du sang donne, en la matière, des renseignements bien plus complets, bien plus précis que celle de l'urine.

PREMIÈRE PARTIE

TECHNIQUE

Dans une question de chimie physiologique, comme celle de la glycémie, la technique doit être fixée avec le plus grand soin, après une étude minutieuse de toutes les conditions. Elle comprend les temps suivants que nous étudierons dans trois chapitres :

1° Récolte du sang.

2° Désalbuminisation.

3° Dosage du sucre.

Nous exposerons, dans chaque chapitre, les meilleurs procédés proposés et nous en ferons la critique. Nous terminerons par l'exposé détaillé de la technique qui nous paraît la meilleure, au double point de vue de la précision et de la commodité.

I. Récolte du sang.

Chez l'animal, on peut prendre du sang dans une artère ou dans une veine ; pour ces dosages du sucre sanguin on s'est presque toujours adressé au chien, un petit animal comme le lapin ou le cobaye n'ayant pas une masse de sang suffisante pour supporter sans inconvénient la saignée nécessaire.

L'artère choisie sera la carotide ou la fémorale. La quantité de sang nécessaire sera prélevée après dénudation chirurgicale du vaisseau. La plupart des auteurs, une boutonnière étant

faite à l'artère, y introduisent une canule. Ce procédé exige la ligature ultérieure du vaisseau, ce qui est nuisible pour les prises suivantes. Nous préférons aspirer le sang au moyen d'une seringue munie d'une aiguille de platine assez fine pour que l'orifice puisse se refermer de lui-même quand l'aiguille est retirée. Le cours du sang se rétablit normalement et l'on peut faire au même endroit d'autres prises. Cet avantage compense, croyons-nous, le léger inconvénient qu'il peut y avoir à laisser la glycolyse se produire pendant les quelques secondes qui s'écoulent avant que le sang soit projeté dans le nitrate mercurique.

Pour ces saignées artérielles, il faut de toute nécessité fixer l'animal sur la gouttière brisée : or, comme nous le verrons plus loin, ces manœuvres de contention peuvent influencer grandement la glycémie, surtout quand l'animal s'agite : c'est une cause d'erreur notable quand il faut faire en série des prises de sang.

Par contre, dans la veine la saignée est facile et on peut la pratiquer sans que l'animal se défende et sans être obligé de l'attacher, en le faisant maintenir par un aide. Il faut choisir alors, chez le chien, la veine saphène externe qui croise obliquement la face externe de la jambe, placée à un travers de doigt en avant du tendon d'Achille. On peut, dans les cas favorables, y plonger directement l'aiguille, après avoir fait saillir la veine par application d'une bande élastique au pli du jarret : mais il est plus sûr de faire, après cocaïnisation préalable, une incision d'un centimètre à la peau ; il est facile d'introduire l'aiguille et de remplir une seringue en aspirant légèrement. La prise faite, il suffit de protéger la plaie par un bandage improvisé qu'on peut lever autant de fois qu'il y a d'examens à effectuer.

Par ce procédé, nous avons pu, sur de gros chiens, faire dans la même veine, pendant plusieurs jours, plusieurs prises par jour sans le moindre incident.

Chez l'homme, on ne peut naturellement songer à prélever du sang dans une artère ; on ne peut le recueillir que dans la veine du bras ou au moyen de ventouses scarifiées.

Il est facile de prélever du sang dans une veine du pli du

coude ; c'est le meilleur procédé ; cependant il est des sujets où l'épaisseur du panicule adipeux sous-cutané rend l'opération malaisée. La difficulté est d'autant plus grande qu'il est nécessaire, dans la majorité des cas, de faire des prises répétées à peu d'intervalle. Le sang veineux ainsi obtenu, revenant des muscles, n'a point la même teneur en sucre que le sang artériel ou que le sang capillaire obtenu par les ventouses.

Nous nous sommes donc efforcé de trouver une technique qui permette d'obtenir facilement, au moyen d'une ventouse scarifiée, une quantité de sang bien mesurée pouvant servir au dosage.

La récolte du sang par le procédé ordinaire des ventouses scarifiées présente deux inconvénients : la quantité de sang obtenue par une seule ventouse est trop minime et il faut en poser plusieurs : surtout, le sang se coagule très vite, en particulier chez certains malades. On ne retire alors de la ventouse qu'un caillot mêlé à du sérum : les réactifs agissent mal sur ce caillot à cause de sa cohérence.

Enfin et surtout, nous verrons plus loin avec quelle rapidité la glycolyse fait disparaître une partie du sucre sanguin : pendant le temps nécessaire à l'écoulement du sang, dans le procédé classique, une notable quantité du sucre serait détruit.

Nous avons alors employé la technique suivante : après friction à l'alcool de la région lombaire (c'est elle qui donne le plus de sang), on applique une grosse ventouse à robinet et on fait le vide. La peau ayant suffisamment rougi, on enlève la ventouse et on pratique quatre scarifications croisées avec un scarificateur à seize lames. La ventouse est alors réappliquée. Pour rendre le sang incoagulable et faciliter son écoulement, on injecte alors par l'ajutage du robinet dans la cavité de la ventouse du fluorure de sodium saturé ou de l'extrait de têtes de sangsues. Nous injectons 10 cc. de liquide, en deux fois, au moyen d'une seringue de 5 cc. bien calibrée. Les scarifications étant lavées par le jet de liquide anti-coagulant, le sang s'écoule mieux et la ventouse se remplit. Le sang, au sortir des capillaires, entre immédiatement en contact avec le fluorure de sodium, substance qui empê-

che la glycolyse : il n'y a donc pas de perte. Il faut avoir soin d'agiter constamment la ventouse par de petites secousses pour avoir un mélange homogène de fluorure et de sang.

Chez certains sujets on peut avoir ainsi très rapidement de 100 à 150 grammes de sang rendu incoagulable. Dans les cas moyens on obtient sans aucune peine de 50 à 60 grammes. Les cas sont très rares où nous n'avons pu dépasser 20 grammes.

Quand on juge la ventouse suffisamment remplie, on la retire, en ayant grand soin de ne point laisser écouler au dehors une seule goutte de son contenu. Pour estimer la quantité de sang prélevée, deux procédés peuvent être mis en usage :

Si l'on veut l'estimer en poids, il suffit de peser la ventouse avec son contenu ; il suffira de retrancher du poids obtenu celui de l'instrument et celui du liquide injecté pour avoir le poids du sang.

C'est là le moyen le plus précis ; cependant, nous avons le plus souvent mesuré le volume du sang obtenu ; pour cela on laisse écouler par le robinet le mélange dans une éprouvette graduée en quarts de centimètres cubes. On rince les parois de la ventouse par dix centimètres cubes de la solution fluorée. On a soin de laisser égoutter. Le volume total moins les 20 cc. de fluorure ajouté donne le volume du sang retiré.

Ce procédé, qui est très simple, permet d'obtenir facilement une assez grande quantité de sang rendu incoagulable et très propre aux recherches chimiques. On peut répéter la prise autant de fois que l'on veut sans aucun dommage pour le malade.

II. Désalbuminisation.

On sait que l'on ne peut faire une analyse quantitative de glucose dans une solution albumineuse. Le problème de la désalbuminisation a donc une importance capitale et ceci explique le nombre des procédés qui ont été proposés ; nous n'indiquerons que les principaux.

1° Par simple ébullition. — Le procédé le plus simple et le

plus anciennement employé consiste à recevoir le sang dans de l'eau bouillante acidifiée ; le coagulum est épuisé, puis exprimé dans un linge ou sous une presse. On n'obtient jamais ainsi un liquide suffisamment clair pour permettre de doser de faibles quantités de sucre à l'aide de la liqueur de Fehling. On ne doit le clarifier, ni avec le blanc d'œuf qui contient du sucre, ni avec le noir animal qui, comme l'a montré Claude Bernard, retient du glucose.

2° Par coction en présence du sulfate de soude. — C'est la méthode de Claude Bernard (1). Voici le manuel opératoire tel qu'il est décrit par lui :

« Pour doser le sucre dans le sang, nous recevons 25 grammes « de sang dans une capsule tarée ; on ajoute 25 grammes de « sulfate de soude en petits cristaux, ce qui fait en tout 50 gram- « mes ; on mélange, et l'on place le tout sur la flamme du gaz « ou de la lampe à alcool. Par la cuisson il se produit un « coagulum d'abord rutilant, puis noir spongieux, mêlé à un « liquide plus ou moins abondant. Il faut alors, comme l'évapo- « ration a fait perdre pendant la cuisson une certaine quantité « de liquide, rétablir le poids primitif en ajoutant une quantité « suffisante d'eau distillée. On peut alors filtrer ou exprimer, et « c'est dans le liquide obtenu que l'on dose le sucre ».

Cette méthode perfectionnée par Lépine et Barral (2) a le grand mérite d'être commode et rapide ; mais elle donne des chiffres trop élevés. C'est ainsi qu'en appliquant au même sang la méthode de Cl. Bernard et celle de Bierry-Portier au nitrate mercurique, nous avons trouvé par la première 1 gr. 64 par litre, par la seconde seulement 1 gr. 27.

3° Par précipitation des albumines au moyen de l'alcool. — Ce procédé se compose de manipulations longues et compliquées qui le rendent très laborieux dès que l'on veut faire un certain nombre d'expériences. Il laisse de plus échapper des substances azotées réductrices.

1. Cl. Bernard. *Leçons sur le diabète*. Paris, 1877, p. 198.

2. Lépine et Barral in « Barral. Sur le sucre du sang, son dosage, ses variations, sa destruction ». Paris, 1890. Baillière.

4° Méthode au perchlorure de fer. — Ce procédé créé par Schmidt-Mühlheim (1) a été employé surtout par Seegen.

a) On dilue le milieu dans quatre fois son volume d'eau et on y verse de 5 à 20 cc. d'un mélange d'une partie de chlorure ferrique avec trois parties d'acétate de soude.

b) On chauffe jusqu'à l'apparition des premières vapeurs et on ajoute du carbonate de soude à 10 0/0, jusqu'à ce qu'il reste encore une légère réaction acide.

c) On fait bouillir : un précipité se dépose et le liquide devient clair et transparent comme de l'eau.

d) On filtre ; le précipité est repris deux ou trois fois par de l'eau bouillante puis jeté sur le filtre et bien lavé.

e) Au moyen d'un jet d'eau chaude, ce précipité est projeté dans un mortier et bien broyé avec du sable.

f) On y ajoute de l'eau, puis quelques centimètres cubes du mélange chlorure ferrique et acétate de soude ; on procède à une nouvelle ébullition et à un nouveau lavage du précipité. Tous les filtrats sont réunis, concentrés, soigneusement neutralisés.

D'après de Meyer, auquel nous empruntons cette description, ce procédé serait très précis ; mais l'exposé ci-dessus montre son extrême complication.

5° Méthode au nitrate mercurique. — Le nitrate mercurique préconisé par Patein pour la défécation de l'urine a été appliqué par Bierry et Portier (2) à la désalbuminisation. Ce procédé permet d'aller très vite ; le voici d'après Pariset (3). « On mesure « exactement 50 cc. de sang, on l'étend de 50 cc. de fluorure « de sodium saturé ; on précipite par 40 cc. de nitrate mercurique « en remuant constamment avec un agitateur. On neutralise « exactement par une solution de soude. Soit, par exemple, « 155 cc. le volume final du liquide.

« On filtre en s'aidant du vide ; on recueille une certaine

1. Schmidt-Mühlheim. *Archiv für Anatomie u. Physiologie*, 1877.

2. Bierry et Portier. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1902, p. 1276.

3. Pariset. Etude de l'hyperglycémie dans ses rapports avec le pouvoir amylolytique du sang. *Thèse Fac. Sciences*. Paris, 1906.

« quantité de liquide dans lequel on précipite le léger excès de « mercure au moyen de l'hydrogène sulfuré. On filtre, on « mesure exactement le volume du liquide, soit V. On chasse « l'hydrogène sulfuré par l'ébullition après avoir acidifié par « une goutte d'acide acétique ; on refroidit, on neutralise, on « ramène au volume V. C'est dans cette liqueur que l'on fera le « dosage ».

Nous avons employé la méthode de désalbuminisation de Bierry et Portier sauf que nous n'usons pas d'hydrogène sulfuré pour précipiter l'excès de mercure ; il vaut mieux, comme l'ont montré Patein et Dufau, se servir dans ce but de la poudre de zinc ; elle forme avec le nitrate mercurique un amalgame insoluble.

Remarquons que, dans le procédé Bierry-Portier, on se dispense de procéder à l'épuisement du coagulum. Ces auteurs se servent de la méthode des parties aliquotes. Nous montrerons plus loin la légitimité de cette manière de procéder.

De Mayer (1) dans un travail d'une remarquable précision est revenu, après emploi du nitrate mercurique, à l'épuisement du précipité. « Il importe, dit-il, de broyer aussi finement que possible le précipité dans le vase même où il a été obtenu et de le laver à l'eau bouillante jusqu'à ce que le liquide surnageant reste trouble. On emploie en général pour cela 400 cc. d'eau : le précipité a été, de la sorte, lavé 8 à 10 fois. Les liquides de décantation sont directement recueillis dans un grand vase, d'une contenance minima de 1 litre. Le précipité restant est broyé ensuite très finement avec du sable. Après chaque broyage, il est lavé avec 100 cc. d'eau bouillante. Celle-ci est versée sur un filtre en porcelaine : la filtration est faite à la trompe. Nous broyons le précipité 5 ou 6 fois, il est finalement jeté sur le filtre et séché par une aspiration intense. On réunit les eaux de lavage : elles atteignent en général 1000 à 1200 cc. Le peu d'oxyde jaune de

1. De Mayer. Glycolyse. Hyperglycémie. Glycosurie et Diabète. *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 octobre 1908.

Hg qui s'y trouve est dissous par quelques gouttes d'acide acétique dilué, le mercure enlevé par précipitation et les liquides concentrés. Pendant tout le temps de la concentration nous gardons une forte réaction acide (réaction acétique), et la concentration opérée, nous laissons l'acide s'évaporer. »

III. Dosage du glucose.

Quel que soit le procédé employé pour désalbuminer, il faut, dans la liqueur claire, procéder au dosage du glucose. On ne peut guère se servir du polarimètre ; sa très faible sensibilité exigerait une concentration considérable vu la très faible quantité de sucre à doser. Les différents auteurs ont employé l'un ou l'autre des procédés suivants :

1° La fermentation.

2° Les méthodes chimiques.

1° Dosage par la fermentation. — Il a été peu employé : il nécessite lui aussi une forte concentration. Il a surtout servi, comme nous le verrons plus loin, à résoudre certains problèmes doctrinaux.

2° Dosage par les méthodes chimiques. — On peut doser le glucose en utilisant son pouvoir réducteur sur une solution cuprique (méthode de Barreswill et Fehling) ou sur une solution mercurique (méthode de Knapp, (1). On se sert presque exclusivement des solutions cupriques.

La méthode classique consiste à faire écouler la solution sucrée d'une burette de Mohr dans la liqueur de Fehling à l'ébullition. Celle-ci précipite de l'oxydule de cuivre et se décolore ; c'est à cette décoloration que l'on reconnaît la fin de la réaction ; aussi la plupart des auteurs, pour la juger mieux, empêchent l'oxydule de cuivre de se déposer. Pour cela Claude Bernard alcalinise très fortement la liqueur par la soude ou la potasse ; Pavy (2) l'additionne d'un grand excès d'ammoniaque ; d'autres

1. Knapp. *Zeitschrift für analytische Chemie*, IX, p. 395.
2. Pavy. *Chemical News*, XXXIX, 77.

auteurs y ajoutent du ferro-cyanure de potassium (méthode de Causse-Bonnans). Tous ces procédés exigent une très grande habitude pour juger de la fin de la décoloration ; ils introduisent un coefficient personnel très marqué dans certains cas : il est infiniment préférable de faire bouillir la solution contenant le glucose en présence d'un excès de liqueur de Fehling, de recueillir l'oxydule formé et d'en évaluer la quantité. Cette méthode est bien plus précise et bien plus sensible.

Dosage de l'oxydule. — C'est Soxhlet (1) qui insista sur la nécessité de doser dans les recherches précises le cuivre par ce procédé. Une fois l'ébullition opérée, il recueille le précipité sur un filtre d'amiante taré, réduit l'oxydule à l'état de cuivre métallique dans un courant d'hydrogène et pèse. L'augmentation de poids fait connaître, en cuivre, la quantité d'oxydule formé. D'autres auteurs, au lieu de réduire l'oxydule, le suroxydent dans un courant d'oxygène et pèsent l'oxyde cuivrique produit. Ces procédés sont d'une exécution minutieuse et longue comme toutes les méthodes par pesées ; on peut obtenir autant de précision en faisant un dosage volumétrique, ce qui est beaucoup plus rapide.

De nombreux procédés volumétriques pour le dosage de l'oxydule ont été proposés. On s'accorde généralement à préférer le procédé suivant dont le principe est dû à Mohr (2) et qui a été perfectionné et mis au point par Gabriel Bertrand (3). Cette méthode consiste à traiter l'oxydule de cuivre par une solution acide de sulfate ferrique. L'oxydule se dissout à l'état de sulfate cuivrique, tandis qu'une proportion correspondante de sel ferrique passe à l'état de sel ferreux.

$$Cu^2O + SO^4)^3Fe^2 + SO^4H^2 = 2SO^4Cu + H^2O + 2SO^4Fe$$

On dose ce dernier au permanganate de potasse et l'on peut

1. Soxhlet. *Chemischer Centralblatt*, 3e série, IX, 218 et 236.

2. Mohr. *Zeitschrift für analytische Chemie*, t. XII, p. 296-299. 1873.

3. Gabriel Bertrand. *Bulletin de la Société Chimique*, 20 décembre 1906.

ainsi, en s'appuyant sur l'équation ci-dessus, calculer la quantité de cuivre précipité. Nous insisterons plus loin sur le détail du calcul.

IV. Exposé de la technique personnelle.

Nous avons, dans les pages qui précèdent, passé en revue les procédés proposés pour le dosage du glucose dans le sang. Le procédé qui paraît actuellement le meilleur consiste à désalbuminer le sang par le nitrate mercurique et à doser l'oxydule de cuivre. Nous allons maintenant entrer dans le détail des manipulations et dire quelles sont les proportions de réactifs qui nous ont paru les plus commodes pour arriver à un dosage pratique et précis.

1° Prise de sang. — Nous avons cherché à faire le dosage sur la plus faible quantité de sang possible. Nous verrons, en effet, qu'un seul dosage de sucre dans le sang est rarement significatif et qu'il faut pouvoir être en état de comparer les chiffres fournis par l'examen de plusieurs prises. Si donc, l'on était obligé de faire à chaque fois une saignée quelque peu importante, leur répétition amènerait la soustraction d'une quantité de sang notable, ce qui ne serait pas sans inconvénient pour certains malades et ce qui modifie, d'autre part, l'allure de la glycémie.

Pour faire un dosage, nous opérons sur 20 cc. de sang. Nous avons vu plus haut, que, par une ventouse scarifiée, il est extrêmement facile de les obtenir. Supposons, par exemple, que la quantité totale retirée de la ventouse soit égale à 45 cc. Comme il entre dans ce mélange 20 cc. de fluorure, cela ne fait que 25 cc. de sang et une simple proportion donnera la quantité du mélange correspondant à 20 cc. (1).

1. Si l'on préfère prendre le sang dans la veine il vaut mieux estimer le sang en poids. On ponctionne avec une assez grosse aiguille : on aspire à peu près 20 grammes de sang et on le projette immédiatement

2° Désalbuminisation. — Cette quantité prélevée avec des pipettes de précision est introduite dans un verre à pied ; on y ajoute la quantité de fluorure de sodium à saturation nécessaire pour amener le volume total à 40 cc. Puis on y verse goutte à goutte, en remuant sans cesse au moyen d'un agitateur, 15 cc. de nitrate mercurique (réactif de Patein) (1).

Il se produit aussitôt un abondant coagulum de couleur noirâtre.

On alcalinise la liqueur avec de la lessive de soude au tiers, en agitant sans cesse ; il se précipite de l'oxyde jaune de mercure ; une fois la neutralisation effectuée on réacidifie légèrement, mais nettement, avec de l'acide acétique (2).

On verse le tout dans un flacon jaugé de 100 cc. et, au moyen d'un jet d'eau chaude, on lave les parois du verre jusqu'à ce qu'aucune partie du coagulum n'y adhère plus. On complète le volume à 100 cc. : on filtre sur un entonnoir en porcelaine jusqu'à presque siccité : on recueille ainsi de 60 à 80 cc. de liquide parfaitement désalbuminé, parfaitement clair et incolore.

On ajoute alors dans la fiole à filtrer elle-même, au moyen d'une petite cuiller à sel, une forte pincée de poudre de zinc ; on agite et on laisse au repos pendant deux ou trois heures. Il faut avoir soin de boucher la fiole pour s'opposer à l'évapora-

dans un verre taré contenant un poids connue de nitrate de mercure (en général nous en prenons 17 grammes) et un petit agitateur pesé. On mélange et on pèse. On aura ainsi par différence le poids de sang. Un trébuchet sensible à cinq centigrammes suffit parfaitement.

1. Voici la formule du réactif de Patein : « Mettre, dans une capsule 160 cc d'acide azotique de densité 1,39 (40° B) et ajouter, en remuant vivement, pour éviter la formation de grumeaux, 220 gr. d'oxyde rouge de mercure. Au bout de 5 à 6 minutes d'agitation, ajouter 160 cc. d'eau distillée et porter à l'ébullition. Après dissolution totale de l'oxyde, laisser refroidir et verser 40 cc. de lessive de soude (36° B) au quart. Agiter, compléter un litre avec de l'eau distillée. Filtrer ».

2. Plus simplement on peut sans aller jusqu'à neutralisation, arrêter les affusions de soude quand elles ne déterminent plus l'apparition de stries jaunâtres. Il subsiste encore à ce moment une assez forte acidité nitrique qui sera saturée par le zinc.

tion. Au bout de ce temps la poudre de zinc, en milieu acide, a complètement précipité le mercure, ce dont on peut s'assurer en essayant une goutte de la liqueur sur une lame de cuivre bien décapée ; il ne s'y produit pas d'amalgame.

On refiltre le liquide surnageant dans une fiole jaugée de 50 cc. que l'on remplit jusqu'au trait. Comme le volume de la pincée de poudre de zinc peut être négligé (nous avons constaté qu'il ne dépasse jamais 0 cc. 2) les 50 cc. de liquide clair ainsi obtenu correspondent, au point de vue du sucre, à la moitié de la prise d'essai du sang, soit 10 cc.

C'est dans ce liquide que va se faire le dosage.

3° Réduction. — Pour doser le glucose, on transvase les 50 cc. dans une fiole en verre d'Iéna d'environ 200 grammes ; on lave les parois de la première avec 5 cc. d'eau distillée et on les verse dans la seconde qui contient ainsi une quantité constante de 55 cc.

On y ajoute alors 40 cc. d'une liqueur cupro-tartrique faite extemporanément en mélangeant 20 cc. de chacune des deux liqueurs suivantes (1) :

A. — *Liqueur cuivrique.*

Sulfate de cuivre pur.	40 grammes.
Eau distillée q. s. pour. . . .	1 litre.

B. — *Liqueur alcaline.*

Sel de Seignette.	200 grammes.
Lessive de soude à 36° B. . . .	300 cc.
Eau distillée q. s. pour.	1 litre.

On a ainsi dans la fiole 95 cc. d'une liqueur dont la teneur en cuivre et dont l'alcalinité sont les mêmes dans tous les cas.

La fiole est bouchée d'un bouchon de caoutchouc porteur d'une soupape de Krönig (permettant l'issue de la vapeur d'eau et non

1. Ce sont les solutions de G. Bertrand où nous avons substitué la lessive de soude à 150 grammes de soude en plaques.

la rentrée de l'air) : on porte à l'ébullition sur un bec de Bunsen ; elle doit être vive et continue sans être tumultueuse ; une fois installée, elle doit durer exactement trois minutes (1).

Ce temps écoulé, la fiole est retirée du feu : on la refroidit alors brusquement sous un courant d'eau pour arrêter la réaction. Avec le verre d'Iéna on ne court aucun danger de rupture : avec les précautions qui ont été prises, la réduction de l'oxydule est parfaitement régulière : en regardant le fond de la fiole on voit l'oxydule de cuivre avec sa couleur rouge brique typique adhérer au fond. Il doit être surmonté de liqueur franchement bleue, ce qui indique qu'il y a toujours excès de liqueur cuprique.

4° Dosage de l'oxydule. — On va maintenant doser l'oxydule par la méthode de Mohr-Bertrand.

Pour cela, on décante la liqueur à peine tiède sur un filtre de Soxhlet monté au moyen d'un bouchon de caoutchouc à deux trous sur une carafe en verre épais pour permettre la filtration à la trompe.

(Pour fabriquer l'entonnoir nécessaire, ce qui exige un certain tour de main, on étire un tube du calibre d'un tube à pomme de terre pour lui donner un étranglement ; on place dans l'étranglement une couche de coton de verre que l'on recouvre de couches d'amiante de plus en plus finement pulvérisées. On doit s'assurer avant de se servir d'un filtre qu'il est absolument imperméable à l'oxydule.)

Au moyen de la trompe, la filtration s'opère assez vite ; si la décantation est faite avec soin, seule une très faible quantité d'oxydule passe sur le filtre ; la plus grande partie reste accollée aux parois de la fiole où il s'est formé ; on l'y dissout alors en versant dans la fiole 10 cc. de la solution suivante de sulfate ferrique :

1. Pour les dosages très précis il vaut mieux laisser la fiole un quart d'heure dans l'eau bouillante, en ayant soin de l'immerger jusqu'au col : les conditions sont ainsi plus comparables.

Liqueur ferrique (Gab. Bertrand).

Sulfate ferrique.	50 grammes
Acide sulfurique.	200 —
Eau distillée q. s. pour	1 litre

On voit l'oxydule de cuivre se dissoudre presque instantanément en donnant une solution limpide d'une belle couleur verte quand il est assez abondant.

On détache alors le filtre d'amiante de la carafe à filtrer ; on le monte sur le col de la fiole en verre d'Iéna, on verse sur l'amiante 10 cc. de la liqueur ferrique et on la fait passer très lentement à travers le filtre par une douce aspiration faite à la trompe ou même sans aspiration. La liqueur dissout au passage l'oxydule de cuivre retenu ; quand elle est presque entièrement passée, on lave deux ou trois fois le filtre en y faisant passer de l'eau tiède (qui filtre beaucoup plus vite que l'eau froide) et l'on a, dans la fiole, une liqueur verte résultant de la transformation de l'oxydule. On va y doser, par le permanganate, la quantité formée du sulfate ferrique.

Nous nous servons d'une solution à deux grammes pour mille de permanganate de potasse chimiquement pur ; nous avons réduit le titre recommandé par Gabriel Bertrand (5 pour 1000) pour avoir plus de précision.

Au moyen d'une burette, on fait couler goutte à goutte le permanganate dans la liqueur verte ; il se décolore d'abord brusquement, puis plus lentement : enfin une dernière goutte amène la coloration en rose faible de la liqueur. Le virage du vert au rose est extrêmement net le jour comme à la lumière : il se fait à la goutte : il est visible pour tout le monde sans intervention d'aucun coefficient personnel.

5° **Calcul des résultats.** — Il s'agit de remonter d'abord du nombre de centimètres cubes le permanganate versé au poids de sulfate ferreux oxydé, du sulfate ferreux au poids d'oxydule de cuivre, de l'oxydule de cuivre enfin au glucose.

1° *Du permanganate au sulfate ferreux.* — Cela va revenir à

déterminer le titre en fer de la solution de permanganate, c'est-à-dire le poids de fer au minimum, en milligrammes, que peut oxyder un centimètre cube de permanganate. A l'exemple de Gabriel Bertrand nous nous servons pour cela de l'oxalate d'ammoniaque en raison de la facilité avec laquelle on peut l'obtenir dans le commerce à l'état de parfaite pureté.

Supposons que l'expérience ait montré que n cc. de permanganate oxydent un poids p d'oxalate (en milligrammes). Il oxyderait un x poids de fer (de SO^4Fe) donné par l'équation :

$$\frac{142,1}{p} = \frac{111,8}{x}$$

car les deux formules

1) $5(COOAzH^4)^2 + 2MnO^4K + 3SO^4H^2 = 5CO^3(AzH^4)^2 + 5CO^2 + 3H^2O + 2SO^4Mn + SO^4K^2$.

2) $10SO^4Fe + 2Mno^4K + 3SO^4H^2 = 10CO^2 + 2SO^4Mn + SO^4K^2 + 8H^2O$

montrent que la même quantité de Mno^4K qui oxyde une molécule d'oxalate d'ammoniaque (142,1), oxyde deux atomes de fer (111,8) de sulfate ferreux.

$$\text{Donc } x = p \times \frac{111,8}{142,1}$$

un centimètre cube de permanganate oxyderait

$$\frac{x}{n} = \frac{p}{n} \times \frac{111,8}{142,1} = T$$

T est le titre en fer cherché de la solution de permanganate.

Si donc dans le dosage de sucre nous avons été amené à verser N centimètres cubes de permanganate, cela veut dire qu'il y avait dans la solution, un poids de sulfate ferreux contenant $N \times T$ milligrammes de fer.

2° *Du sulfate ferreux à l'oxydule de cuivre.* — L'équation

$$Cu^2O + (SO^4)^3\,Fe^2 + SO^4H^2 = SO^4Cu + H^2O + 2SO^4Fe$$

montre que un atome de fer (55,9) de SO^4Fe équivaut à un atome de cuivre (63,6) de Cu^2O ; donc les NT milligrammes de fer de SO^4Fe correspondent à :

$$\text{NT.}\frac{63,6}{55,9} = \text{NT} \times 1,1377 \text{ milligrammes de cuivre.}$$

C'est la quantité d'oxydule estimée en cuivre qui a été précipitée. Le chiffre $T \times 1.1377$ est très voisin de 4.

3° *De l'oxydule de cuivre au glucose.* — Depuis Soxhlet et Allihn, on admet que, pour un dosage de précision, il faut recourir à des tables de concordance. On obtient ces tables en faisant agir des quantités connues et progressivement croissantes de glucose pur sur la liqueur cupro-tartrique dans les mêmes conditions que celles des dosages, et en déterminant le cuivre de l'oxydule précipité.

Comme nous l'avons dit, nous opérons nos dosages sur 55 cc. de liquide additionné de 40 cc. de liqueur cupro-tartrique.

Les tableaux donnés par Bertrand étant faits pour un mélange de 40 cc. de liqueur de Fehling avec seulement 20 cent. cubes de liqueur sucrée, il nous était impossible d'en user.

Nous plaçant dans les conditions sus-dites, nous avons préparé des solutions ayant un volume de 55 cc. et contenant des quantités connues et croissantes de sucre interverti, obtenu par hydrolyse en présence d'acide chlorhydrique de saccharose chimiquement pur. Nous estimons, ce qui est exact à très peu près, que l'on peut confondre les pouvoirs réducteurs du sucre interverti et du glucose. Nous avons fait agir ces solutions trois minutes à l'ébullition sur 40 cc. de liqueur cupro-tartrique, et la moyenne de plusieurs expériences nous a donné les poids de cuivre suivants :

Glucose en milligrammes	Cuivre en milligrammes
10	19,448
15	29,17
20	39,094
25	48,867
30	58,34
35	68,02
40	75,01
45	84,39
50	93,67

Avec ce tableau, il est très facile de déterminer la quantité de sucre du sang. Si les 50 cc. bouillis avec la liqueur cupro-tartrique donnent un poids de cuivre égal par exemple à 29 millig. 17 il suffit de se reporter au tableau pour voir qu'ils contiennent 15 milligrammes de glucose : comme, en vertu de la manière dont a été conduite la défécation, ils correspondent à la moitié des 20 cc. de sang de la prise d'essai, soit 10 cc., il suffit de multiplier par 100 pour avoir le taux de la glycémie, soit 1 gramme 50 par litre.

Nous n'avons déterminé les chiffres de cuivre que de 5 milligrammes en 5 milligrammes de glucose. Pour les chiffres intermédiaires, on fera une proportion avec le chiffre de cuivre le plus voisin.

Voici maintenant un second tableau dont on pourra se servir si on préfère opérer la réduction de la liqueur de Fehling un quart d'heure dans l'eau bouillante. Nous l'avons établi au moyen de solutions de glucose chimiquement pur du commerce, que nous avons soumis à trois recristallisations et dont nous avons vérifié le pouvoir rotatoire.

Glucose en milligrammes	Cuivre en milligrammes
5	10,91
10	21,04
15	31,18
20	41,08
25	51,15
30	61,14
35	71,15
40	80,8
45	90,40
50	99,9
55	109,8

6° **Justification de ce procédé de dosage.** — Remarquons d'abord que les quantités de réactifs introduites sont largement suffisantes. D'une part les 20 cc. de liqueur cuivrique contiennent à peu près 200 milligrammes de cuivre (exactement 204).

C'est une quantité largement suffisante même si le sang tenait 10 grammes par litre de glucose, ce qui n'arrive pratiquement jamais, même dans les plus grands diabètes.

D'autre part les 20 cc. de liqueur ferrique peuvent transformer une quantité d'oxydule correspondant à 320 milligrammes de cuivre.

Pour justifier cette technique de dosage et vérifier surtout si nous pouvions, après Bierry et Portier, employer la méthode des parties aliquotes, nous avons fait plusieurs fois l'expérience suivante :

Nous prenions deux lots égaux du même sang, incorporions à l'un d'eux une quantité connue de glucose : nous faisions ensuite les deux dosages et comparions les résultats.

Voici deux de ces expériences : 1° 20 grammes de sang sont traités simplement par le nitrate mercurique ; 20 grammes du même sang sont additionnés au préalable de 20 milligrammes de glucose : on fait les deux dosages et l'on trouve 1 gr. 17 pour le premier, 2 gr. 18 pour le second.

Comme l'addition de glucose revenait à ajouter 1 gramme par litre, on voit donc que l'erreur commise est ici de un centième par excès.

2° Dans une seconde expérience où la même technique fut suivie, on trouva 1 gr. 23 et 2 gr. 20. Ici l'erreur est de 3 0/0 par défaut.

Ces chiffres confirment donc ce qu'avancent Bierry et Portier : ces auteurs estiment en effet à 2 pour 100 l'erreur que l'on peut commettre en opérant la désalbuminisation par leur méthode, sans épuiser le précipité.

Dans l'immense majorité des cas cette précision sera suffisante : Le procédé est exact, suffisamment pratique et nous sommes autorisé à faire foi des résultats qu'il nous a donnés.

DEUXIÈME PARTIE

LA GLYCÉMIE NORMALE

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE QUALITATIVE DES SUCRES DU SANG

A. Le glucose du sang

1° *Historique.* — C'est en étudiant le sang des diabétiques que la plupart des auteurs ont été amenés à étudier le problème des sucres du sang.

Les premiers auteurs cherchaient à caractériser le sucre du sang en le faisant fermenter, et en examinant s'il se produisait ou non de l'acide carbonique.

Nicolas et Gueudeville (1) pensent que le diabète provient d'une altération du sang : ils laissent le sang se coaguler lentement à l'air libre et soumettent le sérum à une série de distillations ; aussi, c'est en vain qu'ils y cherchent du sucre ; car, comme nous le verrons, une grande partie ou même la totalité du glucose peut se détruire pendant ces opérations.

1. Nicolas et Gueudeville. *Recherches et expériences médicales et chimiques sur le diabète sucré ou la phtisurie sucrée.* Paris, 1803.

En 1811 Wollaston (1) nie la présence du sucre dans le sang des diabétiques ; puis il reconnaît que le sérum de ce sang donne du sucre, mais seulement un trentième de ce qu'en fournit l'urine, à quantité de liquide égale.

Rochoux accorde plus d'importance à la présence du sucre hématique : son opinion n'est pas adoptée par Ségalas et Vauquelin (2) qui, recherchant le sucre dans le sang vingt-quatre heures après la saignée ne purent en trouver de trace. Soubeiran arrive au même résultat.

D'autres auteurs essaient d'extraire le sucre en nature du liquide sanguin. Ambrosiani arrive par cette voie à un résultat positif ; mais il avait introduit dans sa technique une défécation par le blanc d'œuf ; celui-ci contient du sucre, ce qui entache d'une erreur systématique considérable les résultats de l'auteur italien.

Les conclusions de Mialhe, de Magendie ne furent pas plus précises. Remarquons d'ailleurs que tous ces auteurs négligeaient les précautions nécessaires pour éviter la destruction du sucre du fait de la glycolyse.

Le problème ne fut abordé de façon réellement scientifique qu'en 1847, quand Claude Bernard inaugura la série de ses belles découvertes qui prouvèrent la présence normale et constante du sucre dans le sang en dehors des périodes de digestion et indépendamment de la nature de l'alimentation. Il usa de différentes méthodes techniques, mais surtout du dosage cuprique après avoir déféqué le sang comme nous l'avons vu. Il conclut de la réduction de la liqueur de Fehling à la présence du glucose et s'assura que cette substance réductrice pouvait fermenter par la levure de bière.

2° Le sang contient donc une matière réductrice et fermentescible. Claude Bernard et les chimistes qui lui ont succédé admet-

1. Wollaston. On the existence of sugar in the blood. *Philosophical Magazine*. Vol. XXXVII, p. 79.

2. Ségalas et Vauquelin. Note sur le diabète sucré : *Journal de Chimie Médicale*, 1825.

taient que ces caractères suffisent pour caractériser le glucose. Ceci n'est pas rigoureusement exact : d'autres hydrates de carbone, le maltose par exemple, jouissant des mêmes propriétés et déviant à droite, comme le glucose, le plan de polarisation.

Dans ces dernières années Emile Fischer a donné, dans les osazones, un procédé spécifique pour diagnostiquer les sucres. En faisant agir la phényl-hydrazine sur des extraits de sang, Hédon (1), Hauriot (2) ont préparé une glucosazone aux dépens du sucre sanguin. Ce composé fond à une température de 230°. Lépine et Boulud (3), Pavy (4) sont arrivés aux mêmes conclusions. Les auteurs allemands de même, notamment Bial (5), Seegen (6), von Jaksch (7) et Kultz (8). Nous mêmes sommes parvenu facilement en chauffant au bain-marie de l'acétate de phényl-hydrazine en présence d'extrait de sang concentré à obtenir des aiguilles jaunes typiques de glucosazone.

Le sang contient donc du glucose *d* (dextrose) $C^6H^{12}O^6$. Sa formule développée :

$$CH^2OH—CHOH—CHOH—CHOH—CHOH—COH$$

montre qu'il s'agit d'un corps possédant une fois la fonction alcool primaire, quatre fois la fonction alcool secondaire et une fois la fonction aldéhydique. C'est donc un aldose et c'est par là qu'il est réducteur. Nous verrons plus loin comment sa molécule peut se scinder dans les phénomènes de glycolyse.

3° Sous quel état le glucose est-il contenu dans le sang ?

Une première question se pose : existe-t-il à l'état libre, en

1. Hédon. Sur la nature des sucres du sang. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 1898, p. 51.

2. Hauriot. Sucre du sang. *C. R. Soc. Biologie*, 1898, p. 543.

3. Lépine et Boulud. *C. R. Acad. Sciences*, 1901 et 1902.

4. Pavy. On the natur of the Sugar present in normal blood, urine and muscle. *Journal of Physiology*, t. XXX, 1901.

5. Bial. Die Zuckerbildung in Thierkörper. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1901, p. 243.

6. Seegen, *ubi suprà*.

7. Von Jaksch. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, 1895.

8. Kültz. *Zeitschrift für Biologie*, 1895.

simple dissolution dans le plasma, ou bien est-il combiné avec une substance protéique ? La question est aussi difficile à résoudre que celle de la combinaison de l'acide chlorydrique dans le suc gastrique ; et elle a été résolue d'une façon différente par les différents auteurs qui l'ont abordée. En dialysant le sang en présence d'eau distillée, Schenck et Arthus (1) ont montré que le sucre devait exister tel quel dans le sang.

Par contre, Lépine et Boulud (2) soutiennent l'opinion inverse : « En résumé, disent-ils, le sucre du sérum normal ne « dialyse pas : mais il peut le faire dans des cas anormaux, « notamment quand le sérum renferme du sucre de nouvelle « formation. Ces faits sont en faveur de l'idée qu'à l'état normal « le sucre n'est pas libre dans le sang ».

Une deuxième question est la suivante, qui se rattache d'ailleurs à la première : le sucre existe-t-il uniquement dans le plasma ou se partage-t-il entre le plasma et les globules ? Lépine et Boulud (3) qui se posent la question n'arrivent pas à des conclusions précises à cause des difficultés de la technique : ce problème ne peut se résoudre que par la centrifugation ; et d'après ces auteurs, quelque courte qu'en soit la durée, il s'y détruit beaucoup de sucre par glycolyse. Ils admettent cependant qu'à poids égal le plasma contient un peu plus de sucre que les globules. Dans une expérience ils ont trouvé pour 1000 grammes de plasma, 2 gr. 80 de glucose contre 2 grammes pour 1000 de sang total. Dans une seconde, 1000 grammes de sang total renfermaient 1 gr. 06 de glucose, 1000 grammes de plasma, 1 gr. 48.

1. Schenck et Arthus (cité d'après de Meyer). Ueber Blutjecorin und über das physikalisch-chemisches Verhalten des Zuckers im Blut. *Biochemische Zeitschrift*, 1907.

2. Lépine et Boulud. *Comptes Rendus Ac. Sc.*, oct. 1906.

3. Lépine et Boulud. *Comptes Rendus Ac. Sc.*, nov. 1907.

B. Il existe dans le sang d'autres substances réductrices que le glucose.

1° Acide glycuronique. — Ce n'est qu'en 1901 que Mayer (1) démontra sa présence dans le sang ; comme le montre sa formule développée :

$$COOH - CHOH - CHOH - CHOH - CHOH - COH$$

c'est un corps à fonction complexe qui touche de près au glucose et à l'acide gulonique dont il ne représente qu'un produit d'oxydation ; il n'existe pas dans le sang à l'état pur, mais se trouve toujours conjugué à des radicaux de phényl, d'indoxyl, de scatoxyl ou bien à des substances grasses. Lépine et Boulud (2 ont confirmé ces résultats. Cet acide ne fermente pas, dévie à l'état pur la lumière polarisée à droite, à l'état conjugué à gauche. Nous reviendrons plus loin sur son importance.

2° Isomaltose — C'est Pavy (3) qui découvrit dans le sang ce troisième hydrate de carbone par son osazone. On retrouverait cet isomaltose dans l'urine et les muscles, fait vérifié avant Pavy par un certain nombre d'auteurs. Nous ne faisons que signaler la présence du fructose signalée par Strauss, de la dextrine qui aurait été rencontrée par Magendie.

3° Glycogène. — Huppert (4), Czerny (5), Dastre (6) ont démontré sa présence dans le plasma ; après Ehrlich, Salmon (7)

1. Mayer. Ueber eine bisher unbekannte reducirende Substanz des Blutes. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1901, p. 518.

2. Lépine et Boulud. Sur la formation d'acide glycuronique dans le sang. *Comptes Rendus*, 1904, p. 610.

3. Pavy, *ubi suprà*.

4. Huppert. *Centralblatt für physiologie*, t. VI.

5. Czerny. *Archiv fur Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, t. XXXVI.

6. Dastre. Recherches sur le sucre et sur le glycogène de la lymphe. *Archives de Physiologie*, 1895.

7. Salmon. Glycogène et Leucocytes. *Thèse Paris*, 1899.

l'a mis en relief dans les leucocytes. Kaufmann (1) démontre également que le glycogène est un élément du sang normal aussi bien artériel que veineux, il y en aurait de 10 à 20 milligrammes par litre. Kaufmann retrouve ce glycogène dans les leucocytes et estime qu'il provient uniquement du foie.

4° Ce n'est pas tout encore. On peut trouver encore dans le sang des substances, qui, sans être de vrais hydrates de carbone comme le glucose, l'isomaltose ou l'acide glycuronique, peuvent par décomposition donner naissance à des composés ternaires. Il s'agit là de la jécorine et du protagon.

Drechsel (2) retira du foie du cheval par extraction à l'alcool un corps soluble dans l'éther qui contient de la lécithine et qui forme du glucose par ébullition avec les acides. Il le nomma jécorine. Manassé (3) l'a extrait du foie et des surrénales du veau, Baldi (4) et d'autres auteurs de presque tous les organes ; mais il y a entre les diverses jécorines ainsi obtenues d'énormes différences de propriétés physiques et chimiques : il ne s'agit donc pas d'un corps parfaitement défini. Mayer (5) pense qu'il existe un grand nombre de jécorines qu'on peut caractériser comme des corps contenant de la lécithine, du sodium et du soufre ; elles réduisent la liqueur de Fehling et Bing (6) pense qu'elle n'est que de la lécithine plus une molécule de glucose. Henriquez (7) qui l'a attentivement étudiée dans la rate et le cerveau estime que le sang en contient une forte proportion et même que la majeure partie du sucre sanguin en dérive. Lépine, Hédon, refusent d'accepter ces conclusions.

Le protagon se rencontre dans le cerveau, les muscles et le thymus ; les leucocytes en contiendraient une certaine quantité ;

1. Kauffmann. *Comptes Rendus Soc. Biologie*, 1895.
2. Drechsel. *Journal für praktische Chemie*, t. XXXIII, p. 425.
3. Manassé. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, t. XX, p. 418.
4. Baldi. *Archiv für Anatomie und Physiologie. Supplément*, p. 100.
5. Mayer, *ubi suprà*.
6. Bing. *Centralblatt für Physiologie*, t. XII.
7. Henriquez. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1897.

il renferme comme la jécorine du phosphore, du soufre et un peu d'azote.

Thudicum aurait, par décomposition, pu en extraire du galactose.

Il y a donc dans le sang des substances qui peuvent, sous l'influence de certains traitements chimiques, fournir du sucre. Sans en avoir fait l'étude analytique, Lépine avait déjà attiré l'attention sur elles. Sous le nom de « sucre virtuel » il désignait une réserve de sucre pouvant apparaître dans certaines conditions. Comme nous allons le voir, ce sucre virtuel peut avoir dans certains cas une importance considérable.

En résumé, il est hors de doute que du glucose circule dans le sang ; à côté de lui se trouve de l'acide glycuronique et un peu de glycogène. Peut-être y a-t-il encore d'autres substances hydro-carbonées : mais leur importance physiologique n'est pas à mettre en parallèle avec celle du glucose.

CHAPITRE II

ÉTUDE QUANTITATIVE DES SUCRES DU SANG

Nous avons vu plus haut quelle technique on peut suivre pour estimer la glycémie : nous en avons justifié, par l'expérience, l'exactitude dans des conditions déterminées. Nous devons nous demander maintenant si quelques réserves ne seraient pas à faire en raison de la complexité des faits énoncés dans le chapitre ci-dessus.

Seuls l'acide glycuronique et le sucre virtuel méritent de nous arrêter.

D'après Lépine et Boulud (1), l'acide glycuronique aurait une importance considérable ; car, il est en partie conjugué et ne réduit pas alors la liqueur de Fehling. Aussi Lépine recommande-t-il de le déconjuguer en chauffant une partie de l'extrait en présence de l'acide tartrique à 110° : mais « ce chauffage, « même pratiqué par un chimiste très expérimenté, ne donne pas « de résultats entièrement satisfaisants : s'il est trop court ou trop « modéré, la conjuguaison n'est pas détruite : dans le cas « inverse on détruit une certaine quantité de sucre, et là encore « on a un chiffre trop faible. Il est donc impossible dans l'état « actuel de l'analyse chimique de connaître rigoureusement le « chiffre des matières sucrées d'un sang renfermant certaines « combinaisons de l'acide glycuronique » (Lépine).

Chez le chien, c'est là une cause d'erreur importante puisque

1. *Dictionnaire de Physiologie*. Article glycolyse.

les chiffres de Lépine et Boulud montrent qu'après chauffage le taux des matières réductrices peut monter de 2 à 3 dixièmes. Heureusement ces combinaisons sont beaucoup moins abondantes chez l'homme et nous pouvons dans nos dosages nous dispenser pratiquement d'en tenir compte.

C'est encore Lépine, qui, avec Boulud, a insisté sur le sucre virtuel et donné le procédé suivant pour en estimer la quantité. Prenant du sang et le projetant immédiatement, à la sortie de l'artère, dans du nitrate mercurique, ils trouvent 1 gr. 48 par litre. Le même sang laissé une heure dans un ballon à 60°, température où la glycolyse est suspendue, et dosé ensuite, renferme 1 gr. 56 de glucose. Si on lui ajoute de l'émulsine, il se formera une quantité plus grande encore de glucose aux dépens du sucre virtuel : d'après Lépine et Boulud cela tendrait à prouver que ce sucre virtuel est un glucoside (1).

Plus tard (2), les mêmes auteurs signalent un fait de la plus haute importance ; d'après eux « dans le sang normal, la libéra-« tion du glucose aux dépens du sucre virtuel est complète en « quinze minutes, *in vitro*. L'addition au sang de substances « anti-coagulantes comme le fluorure de sodium, n'empêche pas « le phénomène perturbateur ».

Faisons remarquer ici que, dans la plupart de nos dosages, le sang est resté au contact du fluorure pendant plus de quinze minutes avant d'être mêlé au réactif de Patein. Si le dire de Lépine est exact, nos dosages nous fournissent dans ces conditions tous les hydrates de carbone du sang ayant la même valeur physiologique que le glucose.

I. Variations de la glycémie suivant le vaisseau.

a) *Différence entre l'artère et la veine voisines.* — De très nombreuses expériences ont été faites à ce sujet. Elles ont pres-

1. Lépine et Boulud. *Comptes Rendus*, 8 oct. 1906.

2. Lépine et Boulud. Sur le glucose provenant du sucre virtuel du sang. *Comptes Rendus*, 3 mai 1907.

que toujours porté soit sur l'artère et la veine fémorales, soit sur l'artère carotide et la veine jugulaire.

Claude Bernard s'occupa dès le début de cette question et voici quelques-uns des nombres qu'il a donnés :

	Artère fémorale	Veine fémorale	Différence
	—	—	—
1er chien. . . .	1,45 p. 1000 gr.	0,73	0,72
2e —	1,51	1,39	0,12
3e —	1,25	0,99	0,26
	Artère carotide	**Veine jugulaire**	**Différence**
	—	—	—
1er chien. . . .	1,10	0,67	0,43
2e —	1,10	0,83	0,27
3e —	1,51	0,95	0,56

Ces nombres tendaient à établir une grosse différence entre la teneur glycémique des deux sangs artériel et veineux. Chauveau (1) trouva des différences moins considérables, Lépine et Barral (2) une différence plus faible encore. D'autres auteurs, allant plus loin, nient qu'il y ait une différence appréciable entre le sang de l'artère et celui de la veine d'un même département vasculaire ; telle est l'opinion de Pavy (3), von Mehring (4) et Seegen (5).

Dans ces dernières années Lépine et Boulud ont repris cette question en s'entourant de toutes les garanties. L'animal était aussi tranquille que possible ; c'est une condition sur l'importance de laquelle a beaucoup insisté Pavy ; les deux prises artérielle et veineuse étaient faites simultanément et projetées immédiatement dans le nitrate acide de mercure. En opérant ainsi, ils ont trouvé dans la règle une différence en faveur de l'artère. Dans quelques cas cependant, c'est la veine qui l'emporte. Lépine admet que dans ces cas il y a, dans l'artère, du glucose

1. Chauveau. *Comptes Rendus*, 1856, t. XIII.
2. Lépine et Barral, *ubi suprà*.
3. Pavy. *The Lancet*, 1879, 2e semestre.
4. Von Mehring. *Archiv für Anatomie und Physiologie*, 1877.
5. Seegen, *ubi suprà*.

dissimulé à l'état de sucre virtuel : si donc on laisse le sang au contact du fluorure qui empêche la glycolyse et laisse le sucre virtuel se dégager, on aura secondairement plus de sucre dans l'artère que dans la veine. En voici un exemple :

	Dosage immédiat	Après une heure de fluorure
	—	—
Artère fémorale	0,68	0,84
Veine fémorale	0,70	0,68

b) Différences dans les différents départements vasculaires. — D'après Chauveau (1), la teneur du sang en sucre serait la même dans toute l'étendue de l'arbre artériel. Tiffenbach (2) crut observer une légère diminution du centre à la périphérie.

Pour les veines, la question a plus d'importance et a été plus discutée.

Claude Bernard base sa théorie de la fonction glycogénique sur l'expérience suivante : « Sur un chien qui n'avait encore subi aucune opération, on a découvert la veine jugulaire du côté droit, et on y a introduit du côté du cœur une sonde de gomme élastique qu'on a poussée par la veine cave, de manière à dépasser le cœur et à parvenir jusque dans la veine cave inférieure. Avec le doigt introduit par une plaie très étroite pratiquée au flanc droit, on pouvait sentir la sonde et juger exactement sa position.

« Les choses ainsi disposées, et l'extrémité de la sonde étant poussée jusqu'au-dessous de l'abouchement des veines rénales, on exerça une légère pression avec le doigt sur la veine cave pour empêcher le reflux sanguin du haut en bas et l'on aspira du sang provenant uniquement de la partie située au-dessous des veines rénales.

« On retira ensuite la sonde de manière à amener son extrémité au niveau du diaphragme ; on comprima avec le doigt la veine cave entre l'extrémité de la sonde et l'abouchement des veines rénales, et l'on aspira du sang qui ne pouvait venir ni des

1. Chauveau, *ubi suprà*.
2. Tiffenbach, cité d'après Barral.

reins, ni des membres inférieurs, mais seulement des veines hépatiques s'ouvrant au-dessus du point comprimé.

« Voici quelle fut la teneur en sucre de ces deux échantillons de sang :

1° Sang de la veine cave inférieure au-dessous des veines rénales 0 gr. 54 de sucre pour 1000 ;

2° Sang de la veine cave inférieure au-dessus du diaphragme 1 gr. 12 pour 1000.

Cette expérience a été répétée plusieurs fois avec des résultats analogues. Ainsi il y a un point dans la veine cave inférieure, vers le diaphragme, où le sucre augmente. Les vaisseaux qui apportent cette substance, ce ne sont pas les veines rénales dont le sang est, au contraire, pauvre en sucre ; ce sont les veines sus-hépatiques qui viennent déboucher au dessus du diaphragme précisément dans le point où nous avons constaté l'augmentation du sucre » (1).

D'autre part Claude Bernard avait montré que le sang de la veine porte contient, en toutes circonstances, moins de sucre que celui des veines sus-hépatiques, ce qui corroborait la démonstration d'un foyer glycogénique situé au niveau du foie.

Chauveau confirme ces résultats et conclut de nombreuses recherches que le sang des veines, moins celui de la veine porte pendant la digestion des matières sucrées, moins encore celui des veines sus-hépatiques et de la portion sus-diaphragmatique de la veine cave inférieure à toutes les périodes, ne présente pas de différence appréciable, sous le rapport de la quantité de glucose qu'il renferme. Pavy, dans les différentes publications qu'il a consacrées à ce sujet, surtout dans son livre : *The Physiology of the Carbohydrates*, n'a cessé de s'élever contre les conclusions de Claude Bernard. Pour lui, il n'y a nulle différence entre le sang porte et le sang sus-hépatique au point de vue de la teneur en sucre. Nous verrons qu'il en prend texte pour nier la fonction glycogénique. On peut dire, d'ailleurs, que ses idées, d'une hardiesse exagérée, n'ont guère trouvé d'approbateurs.

1. Cl. Bernard. *Leçons sur le Diabète*, p. 281.

Quant au sang des ventouses scarifiées, sur lequel nous avons beaucoup expérimenté, c'est du sang mixte entre le sang artériel et le sang veineux. Nous avons comparé au point de vue du sucre le sang des ventouses et le sang veineux sur deux sujets. Les deux prises ont été effectuées en même temps. Au moment même où nous plongions l'aiguille dans la veine, un aide scarifiait la ventouse.

Voici les résultats :

	Ventouse	Veine
	—	—
Femme de 25 ans. Salle Gubler, n° 27 (sujet normal).	1 gr. 29	1 gr. 29
Femme de 55 ans. Gubler, n° 25 *bis*, (emphysème)	0 gr. 97	1 gr. 16

Dans le premier cas la concordance est parfaite ; dans le deuxième, il y a une différence notable, mais en faveur de la veine. Il est probable que chez cette malade la ventouse a ramené un mélange de sang et d'un peu de lymphe.

Ceci appelle de nouvelles recherches. La difficulté réside ici dans ce fait que l'on ne peut observer que sur l'homme. La peau du chien est trop épaisse pour se prêter à l'écoulement du sang par ventouse scarifiée : nous avons essayé plusieurs fois sans résultat appréciable de leur en poser.

II. Variations physiologiques de la glycémie.

Nous les étudierons en détail en raison de leur importance capitale. Ce sont les : « *oscillations de la glycémie* ».

Elles ont été jusqu'ici peu étudiées. Nous en diviserons l'étude de la manière suivante :

1° Oscillations dans le courant de la même journée.

2° Oscillations à plusieurs jours de distance.

I. — Oscillations dans le courant de la même journée.

Dans un laps de temps de quelques heures, la quantité de glucose déversée dans le torrent circulatoire peut varier ; mais,

en dehors des saignées massives, de l'effort musculaire et des influences alimentaires, les différences sont négligeables.

1° *En dehors de l'effort d'une saignée massive et des influences alimentaires.* — Voici la courbe glycémique d'une chienne de 26 kilogs 300 jeune, vigoureuse et bien portante, à jeun depuis la veille. On lui fit cinq prises de sang de demi-heure en demi-heure dans l'artère fémorale. L'anesthésie fut faite localement à la cocaïne : l'animal, très docile, ne fit aucun effort à aucun moment, pour rompre ses liens.

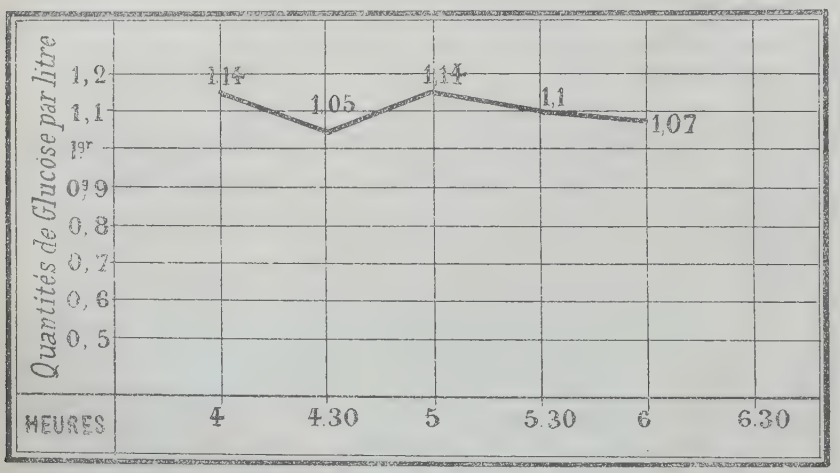

Fig. 1.

Ici la courbe est presque une ligne horizontale : il est très difficile, quand on fait une prise dans l'artère exigeant la contention de l'animal, de trouver des chiens assez dociles pour arriver à ce résultat.

Voici maintenant une courbe (fig. 2) traduisant l'examen glycémique d'une femme à qui l'on posa en trois heures trois ventouses scarifiées. Durant ce temps cette femme resta au repos et ne prit aucune nourriture.

Ici encore les trois prises donnent des résultats presque équivalents. Nous pouvons donc admettre que chez un sujet au repos, assez loin de la période digestive, la glycémie reste constante.

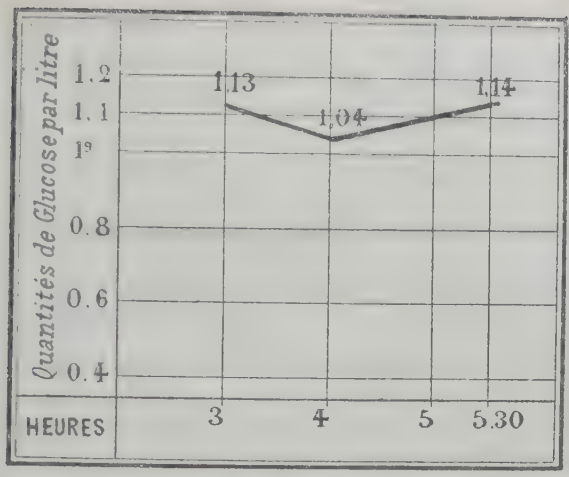

Fig. 2

2° *Influence des saignées massives.* — Claude Bernard a, le premier, mis ce point en lumière : « les animaux sur lesquels on a provoqué de grandes hémorragies présentent cette augmentation de sucre dans leur sang au point parfois de paraître glycosuriques. Un chien qui, au début, avait présenté 1 gr. 56 de glycose dans le sang de la carotide, subit ensuite diverses expériences et fut laissé affaibli et étendu pendant plus de trois heures sur la gouttière à expériences ; le sang pris dans le même vaisseau, la carotide, donna alors à l'analyse 3 gr. 50 de glycose ».

On voit par là l'importance extrême de faire des prises de sang aussi faibles que possible et pourquoi un petit animal, comme le lapin, ne saurait servir à des expériences de cet ordre.

3° *Influence des efforts musculaires.* — Elle apparait nettement quand l'on a affaire à un chien qui, placé sur la gouttière, se défend avec énergie et lutte sans cesse contre ses liens. Elle est analogue à l'hyperglycémie qui accompagne les convulsions strychniques. Le glycogène disparaît du foie pour fournir du combustible aux muscles.

En voici deux exemples :

a) Chien de 15 kilogs, bien portant, à jeun depuis la veille ; on fait toutes les demi-heure sous anesthésie locale des prises de sang dans l'artère fémorale. L'animal s'agite et se débat sans cesse.

Première prise (3 heures).	1 gr. 36 par litre
Deuxième prise (3 h. 1/2).	1 gr. 47 —
Troisième prise (4 heures)	1 gr. 60 —
Quatrième prise (4 h. 1/2)	1 gr. 51 —

Ces chiffres se traduisent par la courbe suivante (fig. 3).

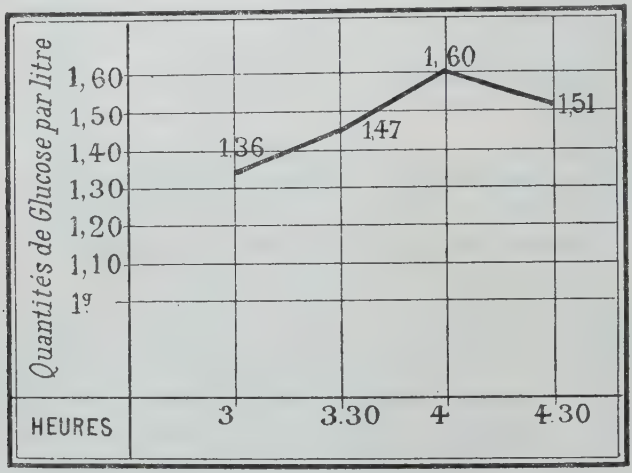

Fig. 3.

b) Chien mâle de 15 kilogs ; très râblé, à jeun depuis le matin.

Première prise (3 h. 15). .	1 gr. 59 par kilog. de sang
Deuxième prise (3 h. 50). .	2 gr. 43 —

L'animal n'a cessé de se débattre, malgré l'anesthésie locale. Il avait par moment de vraies crises de suffocation qui ont sans doute un rôle dans cette très notable hyperglycémie (glycémie asphyxique de Dastre).

On voit que, dans ce cas, il y a déjà au bout d'une demi-heure, une augmentation nette de la glycémie. Au bout d'une heure, la teneur en sucre atteint son maximum, puis elle tend à redescendre. Aussi avons-nous eu soin, dans nos expériences ultérieures, de faire deux prises de sang à une demi-heure d'intervalle avant de commencer l'expérience proprement dite. Cette seconde prise, qui sert de témoin, doit être identique à la première, ou n'en différer que de quelques centièmes.

Cette précaution est indispensable, car nous ne saurions trop

insister sur l'importance de cette cause d'erreur. Ceci nous amène à dire quelques mots de l'emploi des anesthésiques généraux dans les expériences où l'on étudie la glycémie. Tous la modifient ; les uns en l'augmentant : tels sont le chloroforme, le chloral ; d'autres en la diminuant comme la morphine. Un chien de 8 kilogs dont le taux glycémique très constant atteignait 1 gr. 35 par litre de sang reçut dans le péritoine 20 centigrammes de morphine. Une demi-heure après la glycémie était tombée à 0,96 : une heure après elle n'était encore qu'à 1,12.

Voici la courbe :

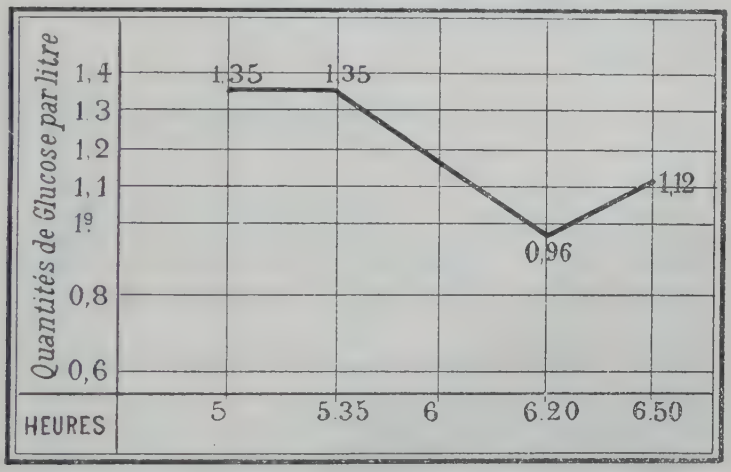

Fig. 3 *bis*.

Les anesthésiques modifient donc très notablement la teneur du sang en glucose, sans compter qu'un animal endormi n'est plus dans son état physiologique.

Influences alimentaires

4° C'est là l'élément essentiel que nous avons surtout cherché à fixer, car, il a une importance considérable pour une partie ultérieure de notre travail. Nous avons presque uniquement étudié l'influence d'une alimentation hydro-carbonée sur la glycémie.

A. — Administration de glucose chimiquement pur.

a) Chez l'animal.

Première expérience : administration de glucose dans l'estomac.

Chien vigoureux de 18 kilogs, bien portant, à jeun depuis la veille.

A 4 heures 1/4, prise de 20 cc. de sang dans l'artère fémorale sous anesthésie locale. On trouve 0 gr. 97 par litre.

A 4 h. 1/2, administration dans l'estomac à la sonde, de 25 grammes de glucose chimiquement pur dissous dans 100 grammes d'eau.

A 5 heures, deuxième prise, 1 gr. 06 par litre.

A 5 h. 1/2, troisième prise, 1 gr. 10 par litre.

A 6 heures, quatrième prise, 1 gr. 13 par litre.

Voici la courbe :

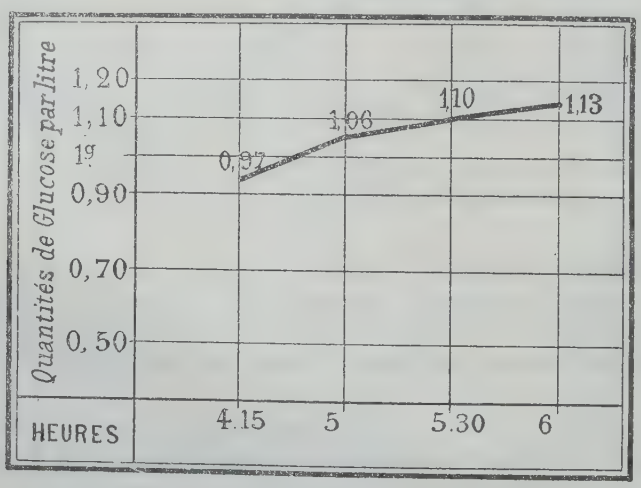

Fig. 4.

Elle montre une glycémie alimentaire légère, mais nette. On peut la rapporter à l'ingestion du glucose, l'animal étant resté parfaitement tranquille pendant toute l'expérience.

Deuxième expérience : administration de glucose dans l'intestin.

Chien de 25 kgs 300, vigoureux et bien portant, à jeun depuis vingt-quatre heures.

A 3 heures, première prise, dans l'artère fémorale, sous anesthésie locale, 0 gr. 89 par litre.

A 3 h. 1/2, deuxième prise, 0 gr. 80 par litre.

Laparotomie sous anesthésie locale. De 3 h. 45 à 3 h. 50, on injecte, dans une anse d'intestin, 25 gr. de glucose dans 100 cc. d'eau.

A 4 heures, troisième prise, 1 gr. 15 par litre.

4 heures 1/2, quatrième prise, 1 gr. 36 par litre.

5 heures, cinquième prise, 1 gr. 21 par litre.

5 heures 1/2, sixième prise, 1 gr. 16 par litre.

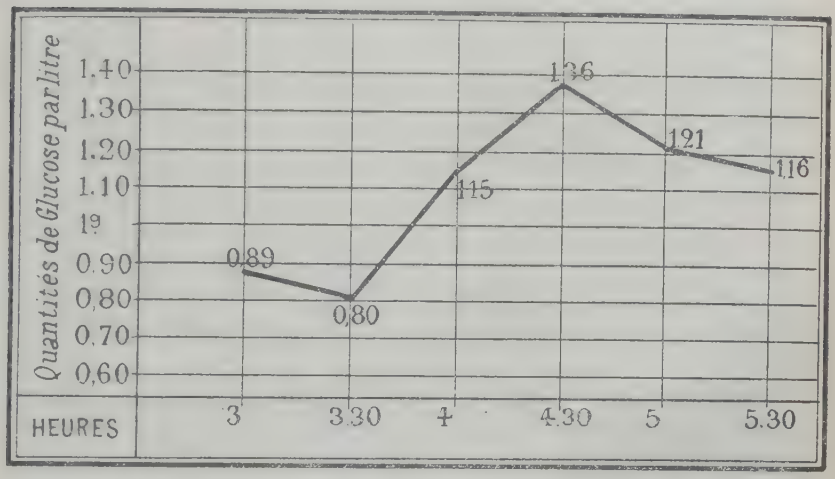

Fig. 5.

Nous constatons une glycémie alimentaire fort nette. Remarquons que c'est au bout d'une heure que son maximum est obtenu et qu'elle redescend lentement ensuite.

Comme il est facile de s'en rendre compte, ce n'est point le chiffre absolu qui importe, mais le rapport des chiffres à la valeur initiale ; nous reviendrons plus longuement tout à l'heure sur ce point.

Troisième expérience : Administration de glucose dans l'intestin.

Chien de 22 kilogs, bien portant, à jeun depuis vingt-quatre heures.

A trois heures, première prise dans la fémorale, sous anesthésie locale, par litre, 1 gr. 19.

3 h. 1/2, deuxième prise, 1 gr. 29 par litre.

Laparotomie sous anesthésie locale. A 4 heures moins le quart, injection dans une anse grêle, de 100 cc. d'une solution de glucose à 25 0/0 : donc 25 gr.

4 h. 15, troisième prise, 2 gr. 04 par litre.

3 h. 45, quatrième prise, 2 grammes par litre.

5 h. 15, cinquième prise, 1 gr. 57 par litre.

Voici la courbe :

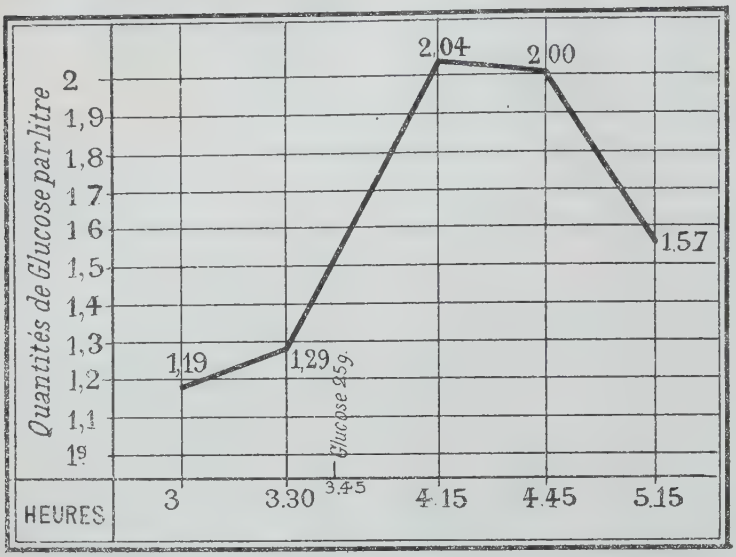

Fig. 6.

La courbe montre une augmentation considérable de la glycémie. Mais, le protocole d'expérience note expressément que l'animal s'est beaucoup débattu. Nous en avons une preuve directe en ce que, la deuxième prise, prise témoin, diffère notablement en plus de la première. Il y a donc à faire jouer un rôle à la glycémie dûe à l'effort dont nous avons parlé plus haut. Les deux causes ont superposé leurs effets ; c'est ce qui explique la grandeur de l'augmentation.

Quatrième expérience : administration de glucose dans une veine mésentérique.

Chien de 10 kilogs, à jeun depuis la veille, anesthésie générale, au chloral-morphine. Prises de sang dans la veine sus-hépatique (1).

1. Pour cathétériser la veine sus-hépatique, nous avons utilisé la technique de Claude Bernard décrite plus haut (introduction de la sonde par la veine jugulaire ; traversée de la veine cave supérieure, de l'oreillette droite et de la veine cave inférieure). Nous avons trouvé qu'il y avait avantage à se servir d'une sonde en gomme à béquille et à opérer sur de gros chiens. En tournant le bec de la sonde en avant, il plonge de lui-même, sans la moindre difficulté, dans une des trois veines sus-hépatiques, en général dans la veine médiane. La résistance élastique que l'on éprouve, le fait que le sang se met à couler goutte à goutte, sont caractéristiques.

Le principal obstacle, dans ces expériences, est que le sang coagule

A 5 heures, première prise de sang, 1 gr. 54 par litre.

A 5 h. 25, laparotomie. Injection, en 10 minutes, de 100 cc. d'une solution de glucose à 5 0/0 dans une veine mésentérique.

A 5 h. 40, deuxième prise de sang, 1 gr. 84 par litre.

A 6 heures, troisième prise de sang, 2 gr. 23 par litre.

b) *Chez l'homme.*

Les hyperglycémies que nous avons observées chez l'homme à la suite de l'ingestion de glucose ont plus d'importance encore que les expériences sus-mentionnées chez l'animal ; car, dans ce cas, on peut éliminer toute cause d'erreur dûe aux efforts de révolte de l'animal.

Nous avons choisi des sujets normaux de dix-huit à vingt-cinq ans, autant que possible non éthyliques, sans aucune lésion, cliniquement appréciable d'aucun organe, entrés en chirurgie pour y subir la cure radicale de petites hernies.

Nous leur posons une première ventouse scarifiée ; immédiatement après, on fait ingérer 150 gr. de glucose purifié dissous dans 300 cc. d'eau. C'est là une quantité suffisante et qui est loin d'être excessive ; elle correspond à peu près à la teneur, en hydrates de carbone, d'un repas normal.

Premier cas. — A 9 h. 1/2, on pose une première ventouse scarifiée. Le dosage donne : 0 gr. 89 de sucre par litre de sang.

Immédiatement après, le malade absorbe 150 grammes de glucose dans 300 grammes d'eau.

A 10 h. 1/2, deuxième ventouse ; le sang renferme 0 gr. 95 de sucre par litre.

Ci-contre la courbe. Nous désignerons sous le nom de *coefficient glycémique* le rapport entre le taux glycémique de la deuxième prise (après

très vite dans la sonde, ce qui empêche les prises successives. Pour s'y opposer, il faut, dès la prise faite, injecter dans la sonde bien vaselinée au préalable, une solution d'extrait de têtes de sangsues pour chasser le sang dans la veine cave et boucher le pavillon de la sonde pour y maintenir la solution.

glucose) et le taux glycémique de la première. Dans le cas présent, il est égal à 1 gr. 07.

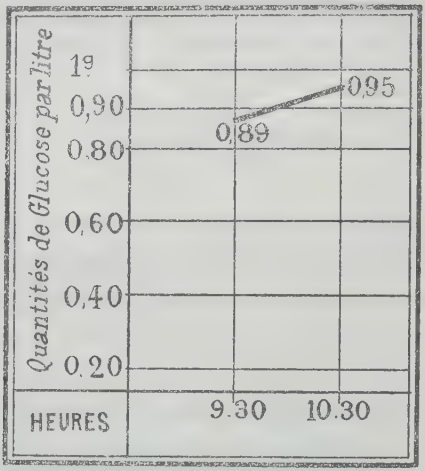

Fig. 7 (1er cas).

Deuxième cas. — Jeune homme de 16 ans.
A 9 h. 1/2, première prise, 1 gr. 31 par litre.

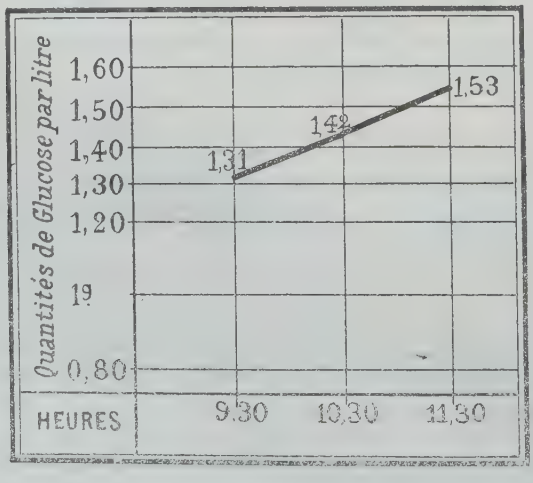

Fig. 8 (2e cas).

Immédiatement après 150 grammes de glucose.
A 10 h. 1/2, deuxième prise, 1 gr. 42 par litre.

A 11 h. 1/2, troisième prise, 1 gr. 53 par litre.

Ici le troisième chiffre est plus élevé que le second. D'ordinaire, il n'en est pas ainsi ; on a le maximum de la glycémie au bout d'une heure.

Le coefficient glycémique après une heure est de 1 gr. 08, après deux heures de 1 gr. 16.

Troisième cas. — Sujet de 25 ans.

9 h. 1/2, première prise, 0 gr. 88 par litre.

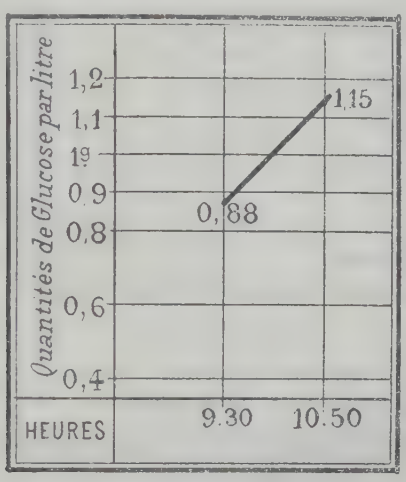

Fig. 9 (3e cas).

10 h. 50, deuxième prise, 1 gr. 15 par litre.

Le coefficient glycémique est ici de 1 gr. 30.

Quatrième cas. — Homme de 35 ans.
9 h. 1/2, première prise, 1 gr. 20 par litre.
10 h. 45, deuxième prise, 1 gr. 51 par litre.
Le coefficient glycémique est égal à 1,25.

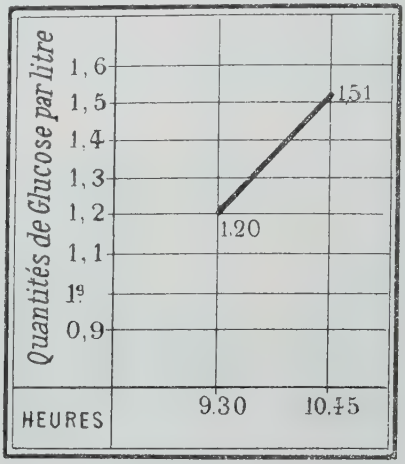

Fig. 10 (4e cas).

Cinquième cas. — Homme de 25 ans.
3 h. 1/4, première prise, 1 gr. 02 par litre

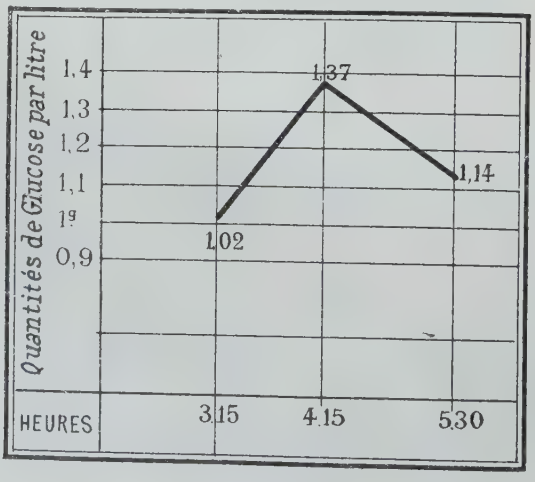

Fig. 11 (5e cas).

4 h. 1/4, deuxième prise, 1 gr. 37 par litre.
5 h. 1/2, troisième prise, 1 gr. 14 par litre.

Le coefficient glycémique est ici : après 1 heure 1,34 ; après 2 heures 1,11.

Sixième cas. – Homme de 23 ans.

3 heures, première prise, 1 gr. 16 par litre.

4 heures, deuxième prise, 1 gr. 54 par litre.

5 h. 10, troisième prise, 1 gr. 29 par litre.

Le coefficient glycémique est ici au bout d'une heure 1,32 ; au bout de 2 heures 1,11.

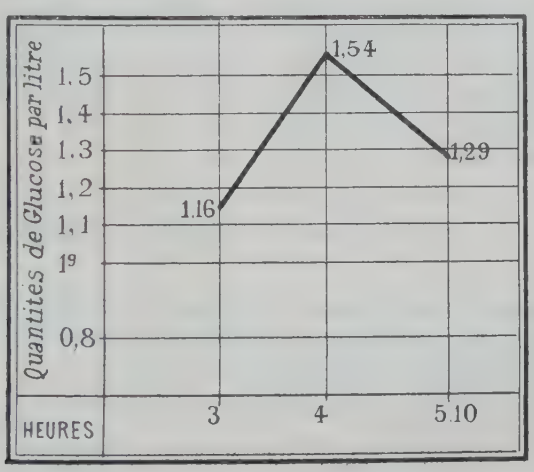

Fig. 12 (6e cas).

Dans tous ces cas l'urine a été examinée : nous l'avons trouvée normale.

En résumé, nous voyons que :

Après ingestion de glucose, il y a augmentation du taux de la glycémie chez l'animal sain et chez l'homme normal. Cette hyperglycémie a généralement son maximum au bout d'un laps de temps d'une heure.

La seule notion qui importe c'est le rapport du deuxième et du troisième chiffres au premier ; ce qui justifie l'introduction du coefficient glycémique, tel que nous l'avons décrit.

D'après ce que nous venons de dire, le coefficient glycémique après une heure est généralement supérieur au coefficient glycémique après deux heures. Physiologiquement il peut varier

dans des limites assez considérables : *mais d'après les chiffres que nous avons donnés, il ne dépasse pas* 1,35.

B. — Influence d'un repas mixte sur la glycémie

a) *Chez l'animal.*

A une chienne, jeune, bien portante, pesant 42 kilogs, on fait une première prise de sang à midi trente ; le dosage donne 0 gr. 92 par litre.

De une heure moins le quart à une heure, elle mange un repas composé de 385 gr. de viande, 350 gr. de pain et 1000 gr. de lait. Une heure après le repas, le dosage donne 0 gr. 97 de sucre par litre.

Deux heures après, on trouve 1 gr. 07.

Trois heures après, » » 0 gr. 98.

b) *Chez l'homme* (Homme de 35 ans, n° 3, salle Lasègue).

Immédiatement avant le repas, la glycémie est de 1 gr. 21. Après le repas (composé de pain, viande et légumes, non pesés) on trouve par litre 1 gr. 36. Le coefficient glycémique est de 1,13.

II. — Oscillations a plusieurs jours de distance

Si l'on prend un animal, mis à régime fixe, vivant toujours la même vie, et qu'on lui prélève tous les jours, à la même heure, une même quantité de sang, on peut trouver une glycémie assez uniforme comme aussi dans d'autres cas des différences notables.

Voici deux exemples :

Premier chien, 42 kilogs ; régime uniforme d'un litre et demi de lait et 500 gr. de pain donné en deux fois aux mêmes heures. La saignée était régulièrement faite le matin dans la veine saphène, presque à l'insu de l'animal.

12 septembre. 0 gr. 84 par litre.
13 » 0 gr. 86 par litre.
16 » 1 gr. 06 par litre.
20 » 0 gr. 92 par litre.

La courbe suivante :

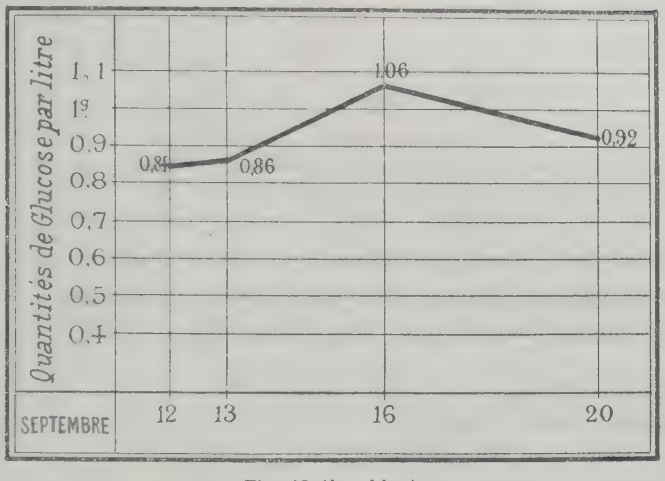

Fig. 13 (1er chien).

traduit ces chiffres et montre, que sauf une légère élévation, la glycémie a oscillé autour de 0 gr. 90.

Deuxième chien : Jeune chien de 30 kilogs, vigoureux et bien por-

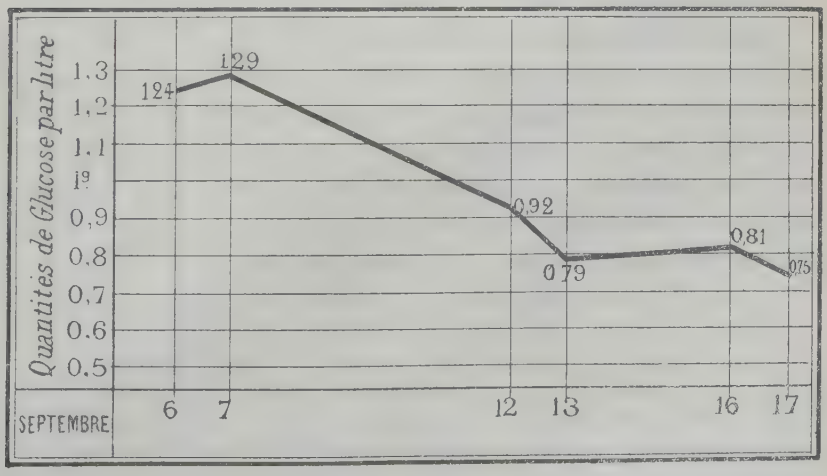

Fig. 14 (2e chien).

portant : régime uniforme de 1 litre de lait et 300 gr. de pain. Les prises de sang étaient faites le matin dans la saphène.

On trouve :

6 septembre. 1 gr. 24.
7 » 1 gr. 29.
12 » 0 gr. 92.
13 » 0 gr. 79.
16 » 0 gr. 81.
17 » 0 gr. 75.

Dans ce cas, il y a malgré l'uniformité des conditions, une chute continuelle et progressive du taux de la glycémie.

D'autre part, nous avons plusieurs fois examiné à intervalles variés le sang du même individu, placé autant que possible dans les mêmes conditions. Voici deux exemples :

Homme de 25 ans (nº 12 Salle Lasègue).
20 octobre. 0 gr. 91 par litre.
5 novembre 0 gr. 94 par litre.
Il y a, dans ce cas, presque identité des résultats.

Homme de 60 ans (nº 10 de Parrot).
7 novembre. 1 gr. 23 par litre.
12 décembre. 1 gr. 34 »
Le second chiffre est un peu plus élevé que le premier.

Il est probable que la glycémie subisse, du fait des variations de la température extérieure et d'autres circonstances mal connues de lentes modifications. Ce serait analogue à ce qui se passe par exemple, pour la pression artérielle. Nous voyons, en tous cas, combien ceci rend délicates les expériences sur ce sujet et qu'on ne saurait attacher trop d'importance à se mettre toujours rigoureusement dans les mêmes conditions.

CHAPITRE III

ORIGINE ET DESTINÉE DU SUCRE DU SANG

I. — Origine du sucre du sang.

Claude Bernard a créé la théorie classique qui fait du foie le réservoir essentiel du sucre de l'organisme. C'est la théorie glycogénique. Ce n'est pas ici le lieu de l'exposer en détail : nous nous bornerons à résumer brièvement l'état actuel de la question en insistant sur les controverses auxquelles elle a donné lieu.

A. — L'origine du glycogène

La discussion a porté sur la nature des substances alimentaires qui peuvent lui donner naissance.

1° Formation aux dépens des hydrates de carbone. — Depuis Claude Bernard d'innombrables expériences ont démontré le rôle prépondérant que jouent les hydrates de carbone dans l'élaboration de la molécule de glycogène. Parmi les plus précises on peut citer les expériences d'Otto (1). Cet auteur opéra sur des lapins et des coqs. Il les laisse jeûner un laps de temps suffisant pour réduire fortement la quantité de glycogène de leur foie ; puis il les nourrit avec certains hydrates de carbone,

1. Otto. *Zeitschrift für Biologie*, t. XXVIII, p. 243.

les sacrifie ensuite et dose leur glycogène hépatique. De nombreuses vérifications de contrôle lui ayant montré que, après un nombre déterminé de jours de jeûne, le taux du glycogène hépatique n'excède pas un certain maximum, il admet que l'excès de glycogène trouvé par le dosage est formé aux dépens de l'hydrate de carbone administré. Il a vu que, dans les conditions où il a opéré, le glucose, le saccharose, le lévulose et le maltose sont générateurs de glycogène : par contre, le lactose et le galactose ne le seraient pas.

Cremer (1) aurait vu que l'ingestion de pentoses produit du glycogène : van Deen et Sigmund Weiss ont montré que la glycérine fait de même.

2° Formation aux dépens de l'albumine. — Les expériences fondamentales de Claude Bernard semblent démontrer cette transformation. De plus, ce fait qu'un diabétique grave, nourri à la viande, continue à faire du sucre, parle dans le même sens.

Par contre, Pflüger (2), après une critique des plus serrées de toutes les données du problème, conclut par la négative. Il semble cependant qu'il exagère la sévérité de sa critique et fasse trop bon marché de données importantes. On peut en juger par la citation suivante : « Les cliniciens ont souvent signalé des cas « dans lesquels des diabétiques, nourris pendant longtemps « uniquement avec de l'albumine et de la graisse, éliminent de « grandes quantités de sucre. Malheureusement, pour affirmer « qu'il n'y a pas d'aliments hydro-carbonés dans la ration des dia- « bétiques, il faut admettre que le médecin n'a pas été trompé ; « mais on ne peut avoir là de certitude scientifique ». Et cela lui suffit pour éliminer tous les faits de cet ordre qui ont été publiés. Pflüger fait remarquer de plus que Pavy aurait démontré que le sucre entre dans la constitution de nombreux corps protéiques. C'est évidemment là une cause d'erreur dans les expériences de nutrition.

1. Cremer. *Zeitschrift für Biologie*, t. XXIX, p. 484.

2. Pflüger. *Dictionnaire de physiologie* de Ch. Richet. Article glycogène, p. 344-391.

3° Formation aux dépens des graisses. — Les expériences de Chauveau, Seegen, Pflüger montrent que la transformation est réelle ; le dernier auteur pense que le diabétique privé d'hydrates de carbone fabrique son sucre aux dépens, non de l'albumine de sa ration, mais de la graisse.

B. — La destruction du glycogène.

1° Transformation du glycogène en glucose. — C'est là le point essentiel, celui qui est à l'origine de la glycémie.

Claude Bernard admit le premier qu'il s'agissait là d'une action fermentaire. De nombreux auteurs, parmi lesquels on peut citer von Wittich (1), Pavy (2), Tiegel (3), Hoffmann (4) et enfin Arthus et Huber (5), partagent son avis.

Pour d'autres, il s'agit, non d'une action fermentaire, mais d'une action vitale de la cellule hépatique. M. Dastre (6), se mettant à l'abri des actions microbiennes, ne reconnut à l'extrait hépatique aucune action amylolytique. Il conclut à la non-existence du ferment. C'est aussi l'opinion de Foster (7) et de Paton (8).

Actuellement M. Dastre est revenu à la doctrine fermentaire ; car, par le procédé d'extraction chloroformique de Salkowski, modifié par Raphaël Dubois, il a pu extraire du foie un ferment amylolytique.

1. Von Wittich. *Pflügers Archiv*, t. VII, p. 28, 1873.
2. Pavy. *The Physiology of the Carbohydrates*. Londres, 1894.
3. Tiegel. Uber das saccharifirende Ferment des Blutes. *Pflugers Archiv.*, t. VII, 1873.
4. Hoffmann. Contribution à l'étude du ferment glycogénique du foie. *C. R. de la Société de Biologie*, t. XLI, 1889.
5. Arthus et Huber. Ferments solubles et ferments figurés. *Archives de Physiologie*, 1892.
6. Dastre. Recherches sur les ferments hépatiques. *Archives de Physiologie*, 1880.
7. Foster. *Text Book of Physiology*, 1894, p. 58 et 98.
8. Paton. Hepatic Glycogenesis. *Transaction of the Royal Society*, 1894.

Le glycogène transformé en glucose se déverse dans la circulation par les veines sus-hépatiques. Il y aurait le plus grand intérêt à savoir exactement quel est le rythme de ce phénomène, à connaître la quantité de glycogène dont se dépouille le foie dans l'unité de temps. Les difficultés de la technique font que là-dessus nos connaissances sont presque nulles.

2° Rôle du système nerveux dans la transformation du glycogène en glucose. — Ici encore l'expérience fondamentale est due à Claude Bernard. Par sa piqûre du quatrième ventricule, il montra que l'excitation de cette région provoque de l'hyperglycémie et de la glycosurie. De nombreux auteurs ont vérifié et étendu ces résultats. Ce n'est pas seulement la lésion du quatrième ventricule qui détermine l'apparition des symptômes diabétiques, mais encore les lésions des couches optiques, des pédoncules cérébraux et de la protubérance.

Il y a donc dans cette région un centre glyco-sécréteur : Claude Bernard, en montrant que la section des nerfs splanchniques empêche les effets de la piqûre, prouva que ce centre n'agit que par l'intermédiaire du foie : son action produit sans doute une plus grande quantité de ferment saccharifiant dans les cellules hépatiques.

Quel est l'excitant normal de ce centre ? C'est une question très obscure. Il est sans doute sensible à la présence de certaines substances véhiculées dans le sang, comme l'est le centre respiratoire à la présence de l'acide carbonique. Rappelons qu'il peut être également excité par voie réflexe, puisque Claude Bernard a pu déterminer l'hyperglycémie par excitation du bout central de la dixième paire.

Tel est l'état actuel de la théorie glycogénique. De nombreux points obscurs y subsistent encore. Il nous faut rapporter maintenant l'opinion de Pavy pour lequel tous les résultats ci-dessus seraient nuls et non avenus, et qui résout de façon toute différente la question de l'origine du sucre hématique.

Pour lui, on ne saurait concevoir que la molécule de glucose existe libre dans le torrent circulatoire. Les hydrates de carbone,

absorbés au niveau des villosités intestinales, sont, dans la muqueuse même, profondément transformés, engagés dans des combinaisons complexes qui en font des matières protéiques et de la graisse. C'est sous cet état qu'ils passent dans le torrent circulatoire, non par l'intermédiaire de la veine porte, comme c'est classique, mais par celui des lymphathiques et du canal thoracique. Pour Pavy, l'afflux lymphocytaire qui suit le repas, n'aurait d'autre but que de véhiculer les principes ainsi absorbés.

Dans le sang, des transformations inverses mettraient la glucose en liberté : si les besoins de l'organisme en sucre sont inférieurs à la quantité absorbée, s'il y a excédent de recettes, le sucre en excès se déposera dans le foie et dans les muscles sous forme de glycogène.

Cette théorie de Pavy a été exposée par lui dans un opuscule tout récent (*les hydrates de carbonne. Leurs transformations.* — Traduction française par Douglas-Aigre. Paris 1908). Il ne semble pas qu'elle soit destinée à rallier l'assentiment unanime.

II. — Destinée du sucre du sang.

Le problème est infiniment moins avancé encore que celui de l'origine de ce sucre. La chose est à regretter, car, le jour où des notions définitives seront acquises sur ce point, la question du diabète sera résolue.

L'homme absorbe chaque jour plusieurs centaines de grammes d'hydrates de carbone. Ils sont destinés à être déversés dans le sang circulant sous forme d'une quantité sensiblement égale de glucose.

Sur cette quantité relativement considérable, la majeure partie sort de l'appareil vasculaire et va se fixer dans les différents tissus où elle devient partie intégrante du cytoplasma. Là, le glucose perd son individualité chimique ; il se transforme : tantôt d'une manière légère pour devenir par exemple du glycogène musculaire, tantôt d'une manière très profonde pour arriver à former par combinaison des albumines ou des graisses.

L'autre partie du glucose reste dans le sang circulant ; il est probable qu'il s'y détruit d'une façon incessante par glycolyse, processus dont il nous faut maintenant étudier brièvement le mécanisme.

Etude de la glycolyse.

1° Historique. — Il est bien connu de tous que c'est Claude Bernard qui constata le premier que du sang issu des vaisseaux perd tout son glucose en quelques heures. Il admit que cette disparition était due à une fermentation lactique favorisée par les alcalis du sang. Les travaux les plus importants sur cette question de la glycolyse sont dus à Lépine. Dastre (1), Pavy et Siau (2), Portier (3) contribuèrent à étendre nos connaissances sur la question.

2° Etude quantitative de la glycose. — Voici le procédé préconisé par Lépine : « On recueille, en même temps, du vaisseau « dans lequel une canule stérilisée a été introduite, deux échan- « tillons de sang. L'un tombe dans du nitrate acide de mercure « et sert à doser les matières sucrées dans l'état où elles se trou- « vent dans le sang circulant. L'autre, est reçue dans un ballon « stérilisé, renfermant du sable et défibrinée par l'agitation. « Puis, on le met au bain-marie, à une température toujours « identique (j'ai adopté 39°, qui n'est pas la température opti- « mum pour la glycolyse, mais qui a l'avantage de se rappro- « cher de la température normale du chien, animal sur lequel « j'ai exclusivement expérimenté ; on l'y laisse une heure. Pen- « dant ce temps, de l'oxygène passe bulle à bulle dans le sang. « On prévient ainsi la multiplication des microbes qui peuvent « s'y trouver malgré les précautions prises.

« Au bout d'une heure, le sang retiré du bain-marie est traité « exactement comme le précédent. Bien que, dans ces condi- « tions, il se soit, pendant cette heure, produit une certaine

1. Dastre, *ubi suprà.*
2. Pavy et Siau. *Journal of Phisiology*, 1902.
3. Portier. *C. R. Société de Biologie*, 1903.

« quantité de sucre aux dépens du sucre virtuel, on constate « une glycolyse assez forte ; c'est la glycolyse apparente. Pour « connaître la glycolyse réelle, il faudrait déterminer pour « ce même sang, la quantité de sucre produite. Cela est assez « difficile : on peut recueillir, en même temps que les deux « autres, un troisième échantillon dans un ballon renfermant du « fluorure de sodium, cette substance entravant la glycolyse, au « moins en grande partie, comme l'a remarqué Arthus. Mais il « n'est pas certain que, dans le ballon renfermant le fluorure, il « se produise autant de sucre que dans l'autre ballon ».

Avec cette méthode les auteurs ont montré qu'en moyenne un litre de sang normal perd, *in vitro*, 1 gr. 50 de sucre en 12 heures ; mais cette perte de sucre n'est pas égale à tous les moments : Pavy a montré que, pendant les premiers instants, le sang sorti des vaisseaux s'enrichit plutôt en sucre (Claude Bernard l'avait déjà vu). Puis la glycolyse va en augmentant pendant cinq ou six heures pour diminuer après.

Il va sans dire que ce chiffre de 1 gr. 50 ne représente qu'une moyenne assez grossière. Parmi les conditions qui font varier l'intensité de la glycolyse, une des plus importantes, au point de vue de la théorie du diabète est l'hyperglycémie. Etudiant les chiffres fournis par Lépine et Métroz (1), par Pavy (2), de Meyer (3) arrive à la conclusion suivante : « La question nous paraît donc tranchée : l'enrichissement du sang en sucre a pour effet d'augmenter l'intensité de la glycolyse. Chaque gramme de sucre en plus par litre augmente environ 1,5 fois la perte en glucose ».

Différentes substances suppriment toute glycolyse : ainsi le fluorure de sodium, l'extrait de têtes de sangsues : d'autres l'exaltent, comme le curare.

Mais dans tous ces cas, la quantité de sucre détruite par glyco-

1. Lépine et Métroz. *C. R. Ac. Sciences*, 1893, p. 154.
2. Pavy. *Journal of Physiology*, 1902, t. XXVII.
3. De Meyer. « Glycolyse, Hyperglycémie, Glycosurie et Diabète ». *Ann. Institut Pasteur*, 25 octobre 1908, p. 787.

lyse est toujours très faible : aussi certaines auteurs, avec Pavy, estiment que son importance physiologique est nulle. Lépine, de Meyer, refusent de souscrire à cette opinion parce que, disent-ils, rien ne prouve que l'intensité de la glycolyse *in vitro*, soit celle de la glycolyse *in vivo*.

3° **Les produits de la glycolyse.** — Que devient le glucose disparu pendant la glycolyse ? L'accord est loin de régner sur ce sujet. Il y a deux principaux courants d'opinion pour y voir une fermentation lactique ou une fermentation alcoolique.

Claude Bernard (1) pensa le premier à la fermentation lactique ; Berlinerblau (2) opérant des circulations artificielles au moyen de sang défibriné additionné de glucose, constate la présence d'acide lactique après un certain temps de circulation ; ces expériences furent confirmées par Harley (3). Par contre, Seegen (4) ne retrouve pas d'acide lactique après la glycolyse et Asher et Jackson (5), qui en retrouvent, ne pensent pas que cet acide lactique du sang provienne du glucose.

Stoklasa (6) estime que la glycolyse n'est autre chose qu'une véritable fermentation alcoolique où la quantité d'acide carbonique est à la quantité d'alcool comme 100 est à 104,5. Blumenthal (7) retrouve également de l'acide carbonique et de l'alcool, toutes précautions étant prises pour se mettre à l'abri des microbes. Le premier auteur montre de plus, qu'il n'est pas indifférent d'opérer en milieu aérobie ou anaréobie ; il y aurait plus d'alcool formé dans ce second cas. Battelli (8), Portier (9) con-

1. Cl. Bernard. *Comptes Rendus*, 1876.

2. Berlinerblau. *Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, 1887.

3. Harley. Physiologische Abbau des Traubauzuckers. *Pflügers Archiv*, 1893.

4. Seegen. Umsetzung des Zuckers im Blut. *Centralblatt für Physiologie*, t. V.

5. Asher et Jackson. *Centralblatt für Biologie*, 1901.

6. Stoklasa. *Chemische Zeitung*, 1903.

7. Blumenthal. *Zeitschrift für Diätätische und physikalische Therapie*, 1898.

8. Battelli. *C. R.* 4 décembre 1904.

9. Portier. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904.

testent ces résultats et prétendent qu'il ne se produit pas d'alcool sans l'intervention des microbes.

Enfin Mayer (1) estime que le glucose pourrait se dédoubler en donnant de l'acide oxalique et Hildebrandt (2) confirme cette opinion.

Mêmes incertitudes sur le mécanisme intime de la glycolyse. Spitzer (3) pense que la glycolyse est une véritable oxydation, Nasse (4) et Aronssohn (5) estiment qu'il y a d'abord décomposition de l'eau en ses éléments. L'oxygène se fixerait sur le glucose, tandis que l'hydrogène redonnerait de l'eau en s'unissant à l'oxygène du sang. Pour Gautier (6) une hydratation intervient dans la glycolyse et Bourquelot (7) admet la nécessité d'une oxydation et d'une hydratation combinées. Quant à Lépine, il admet que le processus n'est pas univoque et que la dislocation du glucose peut se faire de différentes manières.

4° Le ferment glycolytique. — C'est Lépine qui, en 1890, découvrit que si le sucre disparaît du sang c'est grâce à l'intervention d'une zymase qu'il appela « ferment glycolytique ». Il démontrait le fait en prouvant que du sang chauffé quelques instants aux environs de 55° perd tout son pouvoir glycolytique. En lavant le culot de centrifugation de sang frais avec du sérum physiologique, il constata que ce sérum devenait glycolytique ; il en inféra que son ferment provenait des éléments figurés. Arthus prétendit identifier le ferment glycolytique avec le fibrinferment ; cette opinion fut réfutée par Lépine. Salkowski (8) le

1. Mayer. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1903.
2. Hildebrandt. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1902.
3. Spitzer. *Pflügers Archiv*, t. LXVII, p. 615.
4. Nasse. Bemerkungen zur Glycolyse. *Pflügers Archiv*, 1896, p. 203.
5. Aronssohn. Contribution à l'étude du ferment glycolytique. *Thèse de Paris*, 1902.
6. Gautier. *La chimie de la cellule vivante*. Coll. Léauté. Paris, 1898.
7. Bourquelot. *C. R. Soc. Biologie*, 1896, p. 314.
8. Salkowski. *Wirchows Archiv*, 1898.

fait rentrer dans la classe des oxydases ; des recherches ultérieures ont controuvé cette opinion.

Plusieurs auteurs ont donné des méthodes pour isoler le ferment glycolytique. Les méthodes qui semblent les meilleures semblent-elles de Sieber (1), de Stoklasa (2). Mais le produit obtenu est toujours beaucoup moins actif que le sang lui-même.

Lépine avait admis que le ferment glycolytique était un produit de l'activité pancréatique : il basait cette opinion sur les expériences de von Mehring et Minkowski. Cette opinion a été reprise et complétée par de Mayer. Pour lui, le ferment glycolytique, comme la trypsine, les hémolysines, est formé d'un couple fermentaire : alexine et sensibilisatrice. L'alexine, détruite à 56°, est un produit d'origine leucocytaire. La sensibilisatrice, qui résiste à la chaleur, serait un produit d'origine pancréatique.

Tout récemment enfin, le même auteur, dans un travail déjà cité est arrivé à des résultats fort intéressants par l'étude d'un ferment antiglycolytique. C'est l'anticorps développé dans le sérum de lapins ayant reçu des injections intra-péritonéales de ferment glycolytique de chien. *In vitro*, de Mayer a pu obtenir, en le mélangeant à du sang de chien normal, une diminution très nette de la glycolyse de ce sang. *In vivo*, l'injection, dans les veines d'un chien normal, de sérum antiglycolytique, a déterminé, chez l'animal, une notable hyperglycémie accompagnée de glycosurie. Dans une expérience, l'analyse du sang donna au début 2 gr. 07 de sucre par litre : l'injection de 10 cc. de sérum antiglycolytique fait monter en quinze minutes le taux de la glycémie à 3 gr. 782 : il y a en même temps une glycosurie très nette.

Bien qu'il y ait loin de ces glycosuries transitoires aux vraies glycosuries diabétiques, il est incontestable que ces expériences, conduites avec une extrême rigueur, apportent un appui sérieux aux vues de Lépine, qui donne à l'insuffisance de la glycolyse le premier rôle dans la pathogénie du diabète.

1. Sieber. *Zeitschrift für physiolog. Chemie*, 1903, p. 484.
2. Stoklasa, *ubi suprà*.

TROISIÈME PARTIE

LES GLYCÉMIES PATHOLOGIQUES

Les glycémies pathologiques peuvent se diviser en deux groupes naturels :

Les hyperglycémies ;

Les hypoglycémies.

I. — Les hyperglycémies.

Dans le but unique de les définir, nous dirons qu'un sujet est hyperglycémique quand il a dans le sang plus de 2 grammes de glucose par litre, la quantité normale oscillant, comme nous l'avons vu, entre 1 gr. 25 et 1 gr. 50.

Ce sont les glycémies du diabète : on observe presque toujours, dans cette affection, une hyperglycémie allant de 2 jusqu'à 10 pour 1000. Elle est le phénomène capital, la glycosurie n'en est qu'une conséquence et sans doute un moyen de défense de l'organisme contre l'intoxication sucrée. Les glycémies du diabète ont donc le plus grand intérêt ; mais, comme nous l'avons dit au début, nous avons délibérément, pour le moment du moins, écarté l'étude de ce grand syndrome.

Nous nous sommes simplement demandé s'il n'existerait point des hyperglycémies sans glycosurie (hyperglycémies aglycosuriques et préglycosuriques).

On sait que, d'après Claude Bernard, la glycosurie ne se manifesterait que quand la glycémie atteint une moyenne de

3 grammes de sucre par litre. On pouvait donc penser qu'entre ce chiffre et celui de la glycémie normale (1 gr. 50), il y avait toute une échelle d'hyperglycémies non glycosuriques, analogues à celles qui ont été signalées au cours du diabète pancréatique expérimental où l'on a observé des hyperglycémies de 2 à 3 pour 1000 sans glycosurie. A vrai dire, le chiffre de Claude Bernard est trop schématique et différents travaux ont montré qu'il fallait tenir compte d'un élément rénal pouvant faciliter la filtration du sucre et produire la glycosurie avec des doses moins élevées. Lépine le premier attira l'attention sur ces faits. Il fut suivi par Klemperer, Schupfer et Richter qui parlèrent d'un diabète rénal. D'autre part, comme nous le montrerons plus loin, rien n'est plus difficile que d'affirmer une glycosurie très légère. Les uns la voient où d'autres la nient et ceci explique les différences énormes signalées par les auteurs.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas rencontré de malades ayant d'une façon constante une forte glycémie sans glycosurie, sauf un seul cas. Le malade était un homme de soixante-dix ans atteint d'ictère chronique par néoplasme de la tête du pancréas. La glycémie à jeun était de 1 gr. 89 et il n'y avait pas de glycosurie. Nous rencontrerons encore plus loin des exemples d'hyperclycémies expérimentales, par ingestion de glucose où il n'y eut pas de glycosurie.

Nous avons également cherché dans deux cas de diabète insipide s'il ne s'agirait point là d'une hyperglycémie sans glycosurie.

Premier cas : F..., Paul, âgé de 25 ans.

Dans les antécédents familiaux, on relève que son père, un frère et une sœur sont morts de tuberculose pulmonaire ou méningée.

Il a présenté lui-même des ganglions suppurés du cou et une légion du genou qui aurait été une tumeur blanche mais qui guérit cependant complètement.

La maladie actuelle daterait de juin 1907. Depuis cette époque on note une toux fréquente, accompagnée d'expectoration nummulaire ; les forces ont diminué progressivement : le malade maigrit, il sue la nuit. A l'examen il s'agit d'un jeune homme au facies pâle, présentant un

léger œdème malléolaire. A l'examen des poumons, on note des symptômes d'envahissement tuberculeux très étendu, plus marqué à droite. Le foie et la rate sont normaux. A l'entrée les urines sont normales.

Jusqu'ici, c'est là l'histoire d'un tuberculeux banal : mais, vers la fin de septembre 1907, le taux de l'urine monta considérablement. Elle avait toujours été abondante ; oscillant autour de deux litres. Brusquement le malade se mit à rendre par jour de 5 à 7 litres d'urine, le maximum étant 8 litres 50. Il y eut, vers le commencement de novembre, une chute de la diurèse, qui revint à peu près à deux litres. Mais elle remonta bientôt, et, la veille de sa mort (20 novembre 1907), le malade avait uriné quatre litres.

L'examen chimique de l'urine, maintes fois répété, ne décela jamais de sucre, rarement une trace d'albumine.

Nous avons pratiqué, à deux reprises, le dosage du sucre sanguin. Le 20 octobre, en pleine crise polyurique (7 litres 50 dans les 24 heures), nous n'avons trouvé que 0 gr. 91 par litre : le 5 novembre, époque où la polyurie était beaucoup moins intense (il n'avait uriné que 2 litres en 24 heures), le dosage donna 0 gr. 94 par litre de sang.

Voici donc un polyurique, tuberculeux il est vrai, chez qui la glycémie, loin d'être supérieure à la normale, fut, au contraire, nettement inférieure. Remarquons de plus que ceci n'est pas pour confirmer l'opinion répandue d'après laquelle les tuberculeux ou les cancéreux, arrivés à la période cachectique, présenteraient de l'hyperglycémie. A ce propos, voici encore deux dosages de glucose faits chez deux tuberculeux avancés : nous avons trouvé dans un cas 1 gr. 29, ce qui est une glycémie normale, dans l'autre, 1 gr. 04, ce qui est presque de l'hypoglycémie.

Deuxième cas : B... Joseph, âgé de 47 ans, garçon de bains.

Antécédents familiaux. — Rien à noter sauf que son père est mort d'accident et sa femme est morte il y a cinq ans de tuberculose pulmonaire.

Antécédents personnels. — Jamais de maladie sinon que la rougeole et la coqueluche étant enfant et une blennorhagie à 28 ans : il nie avoir eu la syphilis et n'en porte d'ailleurs aucun stigmate.

Il a été cinq ans marchand de vins et buvait à ce moment trois litres de vin par jour, plus des apéritifs et du rhum. Cependant il présente peu de symptômes d'imprégnation alcoolique (quelques rêves professionnels, rarement des pituites).

Histoire de la maladie. — La maladie daterait du début de septembre ; elle succéderait, dit le malade, à un traumatisme crânien consécutif à une chute dans un escalier qui aurait eu lieu en juin : en le faisant préciser, il semble que ce traumatisme ne fut pas bien grave.

Quoi qu'il en soit, depuis le commencement de septembre s'installa une polydipsie intense, accompagnée de polyurie (6 à 8 litres par jour) et de pollakyurie. Il n'y a pas de polyphagie. Le malade entre à l'hôpital le 28 novembre 1907.

A l'examen, on constate qu'il s'agit d'un homme vigoureux, légèrement obèse. Il n'a point les petits symptômes du diabète, sauf un peu d'eczéma des aisselles et une grosse diminution des facultés génitales.

Au palper, le foie semble de dimensions normales ; on ne peut percevoir la rate ; l'examen de la poitrine révèle des signes d'emphysème ; le second bruit du cœur est clangoreux à la base.

L'urine très claire ne contient ni albumine, ni sucre.

Le dosage du sucre sanguin a été pratiqué le 3 décembre : on a trouvé par litre : 1 gr. 07 : voici donc deux cas de diabète insipide où la glycémie, étudiée à jeun, loin d'être élevée, est nettement faible (0 gr. 94, 1 gr. 07).

II. — Les hypoglycémies.

Nous dirons par convention qu'un sujet est hypoglycémique quand il a dans le sang moins de 1 gramme de sucre par litre. Il est bien évident que cette définition, comme celle de l'hyperglycémie d'ailleurs, est purement arbitraire.

D'après nos constatations, l'hypoglycémie ainsi définie, est en somme assez rare. Nous ne l'avons rencontré que dans trois cas chez l'homme : un sujet normal (0,89), un tuberculeux (0 gr. 91) et enfin un cirrhotique (0 gr. 98). Tous ces chiffres sont d'avant le repas.

Par contre, faisons remarquer que nous avons pu l'observer chez des chiens normaux. Comme nous l'avons relaté plus haut (voir fig. 14), un chien normal placé toujours dans les mêmes conditions, peut passer de la glycémie normale à l'hypoglycémie.

Pour nous, un chiffre inférieur à l'unité, ne signifie rien, ou pas grand'chose, à moins d'être considérablement bas, ce que nous n'avons jamais rencontré.

QUATRIÈME PARTIE

GLYCÉMIE ET GLUCOSURIE EXPÉRIMENTALES

De tout ce qui précède, il résulte qu'un seul dosage de sucre dans le sang suffit rarement à renseigner sur l'allure de la glycémie. Il est le plus souvent nécessaire de faire plusieurs examens, dans des conditions déterminées et de comparer les résultats. Ceci nous amène aux glycémies expérimentales. Mais avant d'aborder leur étude nous commencerons par exposer l'état de la question de la glycosurie expérimentale, en insistant sur les critiques qu'on lui a adressées. Cela nous permettra peut-être de conclure que l'on peut faire mieux en examinant le sang en s'en tenant à l'urine.

CHAPITRE PREMIER

LA GLUCOSURIE EXPÉRIMENTALE

1° **Historique.** — Claude Bernard (*Leçons sur le diabète*, p. 334) a montré le premier que, après ligature de la veine porte (1), les animaux en expérience excrétaient du sucre pen-

1. Il s'agissait, bien entendu, d'une ligature lente, d'une obstruction plutôt, produite par une inflammation artificielle de la veine, et non d'une ligature brutale qui entraîne très rapidement la mort de l'animal.

dant la période digestive. Il désigna ce phénomène sous le nom de « glycosurie alimentaire ». C'est Colrat (1) qui appliqua le premier, en 1875, cette méthode d'examen à la clinique humaine, pensant que les cirrhoses réalisent chez l'homme une obstruction lente de la veine porte. Couturier (2) considéra comme lui l'épreuve de la glycosurie alimentaire comme un signe d'oblitération de la veine porte. Valmont (3) protesta le premier contre cette interprétation, mais c'est Roger (4) qui en fit un symptôme d'insuffisance hépatique, et sa manière de voir est devenue classique. De nombreux auteurs, parmi lesquels on doit citer surtout Hanot (5), Chauffard (6), Gilbert (7), Achard (8) ont étudié la question en France, tandis que Quincke (9), von Noorden (10), Moscatelli (11), von Strümpell (12), Strausz (13), Naunyn (14) l'étudiaient en Allemagne.

2° Technique. — Claude Bernard désignait l'épreuve sous le nom de « glycosurie alimentaire », car c'était après l'ingestion d'un repas mixte ordinaire qu'il examinait l'urine de ses chiens. Mais bientôt on procéda en faisant ingérer au sujet en expérience une certaine quantité de produit pur : C'est l' « alimentäre Glykosurie e saccharo » des Allemands opposée à l' « alimentäre

1. Colrat. *Lyon Médical*, 1875.
2. Couturier. *Thèse Paris*, 1875.
3. Valmont. *Thèse Paris*, 1879.
4. Roger. *Thèse Paris*, 1887.
5. Hanot. Rapports de l'Intestin et du Foie. *Congrès de Bordeaux*, 1895.
6. Chauffard. *Traité de Médecine*. Article Foie.
7. Gilbert et Fournier. *Traité de Médecine et de Thérapeutique*.
8. Achard et Castaigne. *L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur*, 19 nov. 1897.
9. Quincke. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1871.
10. Von Noorden. *Die Zuckerkrankheit*, 2e éd. Berlin, 1898.
11. Moscatelli. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, Bd 13, 1889.
12. Von Strümpell. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1896.
13. Strausz. Uber alimentäre glycosurie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1897.
14. Naunyn. *Der Diabetes melitus*, 2e édition. Vienne, 1906.

Glykosurie ex amylo ». L'épreuve doit alors être nommée « glycosurie expérimentale », bien qu'en pratique on lui conserve souvent le nom de glycosurie alimentaire.

Différents auteurs essayèrent différents sucres. Au début, on donna surtout du saccharose, sous forme de sirop de sucre : ainsi procédèrent Colrat, Lépine, Linossier et Roque (1), Roger, Worm-Müller (2). On essaya aussi le lévulose et le galactose : de même le lactose et le maltose (Hofmeister) (3).

Actuellement, on ne se sert plus guère que du glucose ; ce sucre est, en effet, directement assimilé par l'intestin, tandis qu'avec le saccharose il faut faire intervenir une interversion par les sucs intestinaux, qui n'est pas forcément complète. Le lévulose serait à préférer au point de vue théorique : des expériences faites sur l'animal atteint de diabète pancréatique montrent que le foie conserve le pouvoir de faire du glycogène avec le lévulose, alors qu'il ne peut accomplir cette transformation avec le glucose. La cellule hépatique aurait donc le maximum d'affinité pour le lévulose et une épreuve positive de glycosurie alimentaire, faite avec ce sucre, aurait le maximum de valeur. Le prix élevé du lévulose est un obstacle à son emploi courant. Avec MM. Achard et Weil, on donne, en général, 150 gr. de glucose. Le glucose chimiquement pur est d'un prix trop élevé : le glucose purifié de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux dont nous nous sommes servi est parfaitement suffisant. Le malade a uriné avant l'ingestion du glucose : ensuite il doit rester à jeun et on recueille les urines d'heure en heure, pendant quelques heures.

1. Linossier et Roque. Glycosurie alimentaire chez l'homme normal. *Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie pathologique*, 1er mai 1895.

2. Worm-Müller. « Die Ausscheidung dis Zuckers im Harne des gesunden Menschen und nach Genusz von Kohlenhydraten bei Diabetes ». *Pflügers Archiv.* Bd. 34 et 36.

3. Hofmeister. Über die Assimilations Greuzen der Zuckerarten. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, Bd. 25, 1899.

3° Résultats. — Si, dans un des échantillons d'urine recueilli, on voit apparaître du sucre, on dit que l'épreuve est positive : si aucun échantillon n'en contient, on dit qu'elle est négative.

Elle est négative. Les auteurs qui prônent ce mode d'examen, admettent alors que le glucose absorbé dans l'intestin, a été par la seule voie porte, amené au foie. Là, il a été fixé par la cellule hépatique, à l'état de glycogène, par le jeu de la fonction glycogénique. La cellule hépatique ne le rend à la circulation générale que peu à peu, au fur et à mesure des besoins de l'économie. Donc, pas d'hyperglycémie et pas de glycosurie.

Dans le cas contraire, le glucose arrivé au foie a été incomplètement fixé ; il s'est donc trouvé déversé en grande quantité dans la circulation veineuse générale ; il s'ensuivra de l'hyperglycémie, suivie de glycosurie.

Donc, pour ceux qui attachent de l'importance à cette épreuve, glycosurie alimentaire négative signifie fonctionnement hépatique normal : glycosurie alimentaire positive signifie lésion des fonctions hépatiques, insuffisance hépatique.

4° Critiques adressées à l'épreuve. — De divers côtés, des critiques violentes ont été adressées à la glycosurie expérimentale ; certains auteurs, notamment en Allemagne, lui déniant tout intérêt.

Ces critiques peuvent se ranger sous différents chefs.

A. — L'absorption intestinale du glucose se fait-elle normalement ?

A l'état normal, l'absorption du glucose par la muqueuse de l'intestin grêle et par celle de l'estomac est extrêmement rapide. On peut s'en assurer par l'expérience suivante que nous avons répétée trois fois. Après anesthésie au chloral-morphine, on fait une laparotomie à un chien, et on sépare par des ligatures à la soie des segments d'intestin grêle longs de 15 à 20 centimètres. Au moyen d'une fine aiguille, on injecte dans la lumière du canal intestinal, dans chaque segment, 10 cc. d'une solution de glucose à 5 0/0. Au bout d'un temps variable, on excise les divers segments ; on fait écouler leur contenu et on les lave à l'eau distillée. Le mélange du contenu et du liquide de lavage est filtré,

et dans le filtrat, on recherche le sucre : il est facile de se rendre compte qu'au bout de dix minutes il ne reste plus que des traces de glucose dans l'intestin ; ces traces subsistent d'ailleurs très longtemps. Si, avant d'injecter le glucose, on a posé des ligatures sur les veines mésentériques, on retrouve, au contraire, au bout d'un temps même long, une grande quantité de glucose.

Il suit de là qu'à l'état normal on peut compter sur une absorption rapide et presque complète du sucre ingéré : mais à l'état pathologique, surtout quand il y a hypertension portale, chose très fréquente dans les cirrhoses, l'absorption doit se faire mal, comme sur l'intestin dont les vaisseaux ont été liés. Tout au moins cette absorption est-elle plus lente qu'à l'état normal : c'est à elle qu'est lié le trouble urinaire décrit par MM. Gilbert et Lereboullet (1) sous le nom d' « opsiurie ». Dans ce cas, il n'est pas certain qu'il n'y ait pas une destruction très abondante de glucose, dans l'intestin, par fermentation alcoolique ou lactique. Des 150 gr. de glucose que le malade a ingérés, on ne sait nullement ce qui va être absorbé au niveau des villosités intestinales.

B. — Le sucre ne peut-il pas arriver à la circulation générale sans passer par le foie?

C'était la pensée de Claude Bernard et celle des premiers auteurs qui l'ont suivi. Ils opéraient en effet sur des malades atteints de cirrhoses atrophiques. Et on sait combien dans ce cas l'hypertension portale exagère le réseau anastomotique porto-cave normalement déjà si riche. Mais on a montré que des cirrhoses atrophiques à circulation collatérale richement développée peuvent ne pas s'accompagner de glycosurie alimentaire : les cirrhoses hypertrophiques où la circulation collatérale est souvent très nette, la donnent rarement : par contre, on a signalé la glycosurie alimentaire au cours d'affections hépatiques qui manquent complètement de circulation collatérale : dégénérescence graisseuse (Roger, Gilbert), cancer du

1. Gilbert et Lereboullet. Sur les urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses. *Comptes Rendus Soc. Biologie*, 9 mars 1901.

foie, ictère infectieux bénin, coliques hépatiques (Gilbert et Castaigne) (1). Rappelons d'ailleurs que nous avons vu, chez le sujet normal, survenir de l'hyperglycémie après ingestion de glucose, et il semble bien ici que le sucre n'ait point trouvé d'autre voie que la veine-porte et le foie.

Cependant, nous avons rapporté plus haut que certains auteurs et surtout Pavy dénient à la veine-porte tout rôle dans l'absorption normale du sucre ; ce seraient, pour lui, les lymphatiques qui font tout. Sans être aussi absolu, Naunyn écrit (*Der Diabetes Melitus*, p. 33) : « Nous savons que dans la règle la résorption du sucre se fait exclusivement par la veine porte ; d'autre part, il s'effectue aussi par les vaisseaux lymphatiques une résorption sans doute non négligeable de sucre, dès que le sucre ingéré atteint la partie inférieure de l'intestin grêle », et il admet que dans certaines conditions cette résorption lymphatique peut s'exagérer.

S'il en était réellement ainsi, il est bien évident que la glycosurie expérimentale perdrait toute importance pour l'estimation du fonctionnement hépatique. Mais pourquoi manquerait-elle alors chez le sujet sain ? Il nous semble que l'on peut, jusqu'à nouvelles recherches sur ce point, ne pas exagérer cette cause d'erreur.

C. — Le foie étant normal ou non, ne faut-il pas faire jouer un rôle à ce que MM. Achard et Weil ont appelé « l'insuffisance glycolytique des tissus » ?

On comprend, en effet, que, quel que soit le foie, quelle que soit même la voie par où le sucre pénètre dans la circulation générale, si les processus de destruction du glucose tels que nous les avons exposés plus haut, ne se manifestent pas, il y aura accumulation de glucose dans le sang, hyperglycémie et glycosurie. Avant MM. Achard et Weil, Linossier avait insisté sur ce point : « La glycosurie alimentaire, dit-il, est le symptôme d'une méiopragie de la fonction d'assimilation du sucre, qui semble

1. Gilbert et Castaigne. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 24 octobre 1899.

moins l'indice d'une vulnérabilité spéciale du foie que la manifestation d'un état de nutrition comparable à celui des diabétiques ». Pour étudier cette insuffisance glycolytique MM. Achard et Weil injectent sous la peau du malade, 18 gr. de glucose pur et recherchent ensuite la présence du sucre dans l'urine. Si les processus de destruction du glucose ont leur intensité normale, il n'y a pas de glycosurie ; en cas d'insuffisance glycolytique des tissus et du sang, on voit, au contraire, le sucre se déverser dans l'urine. MM. Achard et Weil ont essayé cette épreuve sur une série de malades ayant présenté une glycosurie alimentaire positive. Ils ont vérifié qu'elle donnait un résultat négatif : et ceci permet de considérer comme excessive l'opinion des auteurs qui veulent voir dans la glycosurie alimentaire un symptôme d'insuffisance glycolytique générale des tissus.

D. — L'état du rein ne joue-t-il pas un grand rôle dans l'interprétation des résultats ?

Comme l'ont montré MM. Achard et Castaigne (1), l'imperméabilité rénale pour le sucre peut entrer en ligne de compte pour l'interprétation des résultats : elle peut fausser les résultats dans certains cas où la cellule hépatique est nettement lésée et insuffisante et où la sclérose rénale empêche seule la glycosurie expérimentale d'apparaître. Aussi ces auteurs recommandent-ils dans les cas douteux de se renseigner au préalable sur l'état de perméabilité du rein au moyen de l'épreuve du bleu de méthylène.

E. — Il reste enfin une critique que l'on peut adresser à la glycosurie alimentaire : elle est très importante à notre avis. C'est la fréquence des réactions douteuses et la difficulté de leur interprétation.

En chauffant les divers échantillons de l'urine avec la liqueur de Fehling, on peut rencontrer plusieurs cas :

Ou l'on a une belle réaction rouge. On peut dans ce cas admettre sans réserves la présence du glucose. Mais il faut bien savoir que cette réaction typique est relativement rare.

1. Achard et Castaigne, *ubi suprà*.

Ou l'on a rien. C'est qu'en général on n'a pas chauffé assez longtemps : nous reviendrons tout à l'heure sur ce point.

Ou enfin, l'on a une réaction sale, verdâtre ou jaunâtre : c'est le cas le plus habituel. Elle se produit quelquefois immédiatement, souvent aussi elle ne s'observe qu'après refroidissement de la liqueur.

Chimiquement, qu'est ce précipité jaune verdâtre ? Pour quelques auteurs c'est, comme dans la réaction typique, de l'oxydule de cuivre, oxyde cuivreux anhydre, Cu^2O, mais dont les grains seraient fins au lieu d'être gros. Mais la plupart des chimistes considèrent ce précipité comme de l'hydrate d'oxyde cuivreux, $Cu^2(OH^2)$: plus exactement il s'agirait d'un mélange en proportions variables d'oxyde cuivreux anhydre et d'hydrate d'oxyde cuivreux.

Quelles conclusions tirer de la présence de cette réaction jaune verdâtre ? On se heurte ici aux mêmes difficultés que quand on essaie de résoudre, au moyen de la liqueur cupro-tartrique, le problème difficile de la glycosurie physiologique.

Quand on chauffe dans un ballon une urine normale quelconque, en présence d'un excès de liqueur de Fehling, on voit toujours, en chauffant assez longtemps à l'ébullition, une réduction s'opérer. Elle ne débute, en général, qu'au bout d'une minute d'ébullition, quelquefois plus tôt, souvent plus tard. Le liquide bleu se trouble, d'abord légèrement, puis davantage : il verdit, puis jaunit : on laisse refroidir et il se dépose, à la longue, un précipité jaunâtre très tenu avec quelques parcelles rouges. L'urine normale contient donc des substances réductrices : leur étude a été faite par divers auteurs. Flückiger trouva que le pouvoir réducteur total de l'urine, estimé en glucose, oscille entre 1 gr. 5 et 2 gr. 5 par litre ; pour Salkowski il oscille entre 2 gr. 5 et 5 gr. par litre ; pour Munk entre 1 gr. 6 et 4 gr. 7. Dans un travail très étendu sur ce sujet Moritz (1) l'estime en moyenne à 1,7 gr. de glucose par litre. L'étude analytique de ces substances est moins avancée : l'urine normale contient peut-être

1. Moritz. *Deutsches archiv für Klinische Medizin*, t. XLVI, p. 217.

du sucre, sûrement des matières azotées réductrices, parmi lesquelles dominent l'acide urique et surtout la créatinine.

La créatinine $AzH = C\begin{cases} AzH\text{———}CO \\ Az(CH^3\text{—}CH^2) \end{cases}$

est l'anhydride interne de la créatine : comme elle, elle provient de la désassimilation musculaire. Elle est relativement abondante dans l'urine qui en contient environ 2 gr. par jour. C'est une base puissante, très fortement réductrice : d'après Moritz 100 gr. de créatinine réduisent comme 93 gr. 35 de glucose. C'est elle qui est la grande cause d'erreur dans l'estimation du sucre urinaire. C'est aussi l'avis de Mac-Lean (1) qui a beaucoup étudié ce point. Il a montré qu'elle jouit d'une double action : d'une part, elle réduit directement la liqueur de Fehling en donnant l'hydrate cuivreux jaune sale ; d'autre part, la créatinine exerce en même temps une action empêchante vis-à-vis de la réduction par le sucre, et une solution faible de glucose additionnée de créatinine ne donnera pas la réaction classique avec la liqueur de Fehling, mais la réaction jaune sale par précipitation d'hydrate cuivreux.

Pour pouvoir doser le sucre par réduction dans l'urine normale, il faudrait donc se débarrasser au préalable de toutes les substances étrangères. *C'est extrêmement difficile à réaliser.* Le sous-acétate de plomb, qui précipite bien l'acide urique, ne touche point la créatinine : les acides phospho-molybdique et phospho-tungstique la précipitent en partie : mais cette réaction, qui est lente (24 ou 48 heures), n'est jamais complète, et quand on essaie, après défécation, sur la liqueur filtrée, les réactions colorantes de la créatinine (réaction de Weyl au nitro-prussiate de soude, et réaction de Jaffé à l'acide picrique), on en trouve toujours d'assez grandes quantités : aussi faisant bouillir cette liqueur filtrée avec la liqueur de Fehling, on arrive à la même rèaction jaune sale qu'avec l'urine normale : elle est seulement plus lente, plus difficile à déclancher et le précipité est plus rouge et moins abondant. Il en est de même avec l'azotate mer-

1. Mac-Lean. *Biochemical Journal.* Vol. II, n. 4, p. 156.

curique (réactif de Patein). Comme l'ont montré Stillingfleet et Johnson (1), on peut, par un mélange de sublimé et d'acétate de soude, précipiter complètement la créatinine en vingt-quatre heures : ce n'est pas d'ailleurs aussi absolu qu'ils le prétendent : mais surtout, dans le liquide filtré, nous ne retrouverons plus le glucose même si nous en avons introduit. Cela ne doit pas d'ailleurs nous surprendre, vu que, en vingt-quatre heures, le glucose a tout le temps de se détruire en réduisant le composé mercuriel. Toutes les liqueurs mercurielles auront le même inconvénient, à moins d'être très nettement acides, auquel cas la destruction serait beaucoup plus lente, mais elles perdront beaucoup aussi de leur pouvoir de précipiter la créatinine.

Aussi, les auteurs nombreux qui ont abordé ce difficile problème de la glycosurie physiologique (Brücke (2), Bence Jones (3), Baisch (4), Quinquaud (5), Moritz) ont-ils tourné la difficulté. On a préparé un saccharate de potasse : on s'est adressé à la fermentation ; mais, pour estimer directement l'acide carbonique ou l'alcool produit par de petites quantités de glucose, il faut des pesées d'une extrême précision qui font de la fermentation une méthode d'exception. Les recherches les plus récentes sur la question sont celles de Breul (6). Cet auteur employait concurremment les deux procédés suivants : pesée de la glucosazone urinaire et titrage cuprique de l'urine avant et après fermentation ; ce deuxième procédé, qui avait déjà servi à Moritz et à Linossier, lui a donné de bons résultats. D'après lui, l'homme normal élimine par jour de 0 gr. 4 à 1 gr. 4 de glucose. La teneur

1. Stillingfleet et Johnson. *Chemical News*, t. LV, 1887, p. 304-306.

2. Brücke. *Uber das Vorkommen von Zucker im Urin gesunder Menschen*. Cité d'après Moritz.

3. Bence Jones. *Annales de Chimie et de Physique*. Série III, t. LXII, p. 244.

4. Baisch. *Zeitschrift für Physiologische Chemie*, t. XIX, p. 338 et t. XX, p. 249.

5. Quinquaud. *Comptes Rendus Soc. Biologie*, t. XLI, p. 285.

6. Breul. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie*, t. XL, 1897.

de l'urine normale en sucre pourrait varier suivant les moments entre 0,4 gr. et 2 gr. par litre. C'est après le repas que la teneur au litre est la plus considérable, ce qui va bien avec nos propres constatations sur la glycémie alimentaire. Mais, d'après Breul, l'élévation de la température extérieure et le repos absolu ont plus d'importance encore pour augmenter la quantité totale du sucre émis. Ce sont là, comme on le voit, des chiffres relativement énormes, puisque le taux normal de l'urine en glucose serait d'après lui voisin de 1 gramme par litre.

Il résulte de tout ce qui précède que la recherche et *a fortiori* le dosage de très petites quantités de sucre urinaire sont opérations fort délicates ; et on comprend que nous adressions plus haut à la glycosurie alimentaire, telle qu'on la pratique d'ordinaire, une critique basée sur la fréquence avec laquelle on observe ces réactions douteuses.

F. — On a adressé, à la glycosurie alimentaire, des critiques *a posteriori* plus graves encore. Certains auteurs ont soutenu qu'elle donnait des résultats entièrement inexacts, qu'on la trouvait positive chez des sujets sains, négative au contraire chez des malades notoirement atteints d'insuffisance hépatique. M. Castaigne (1) a soumis tous ces faits à une critique des plus serrées et montré que toutes ses allégations sont tout au moins fort exagérées.

Malgré les réserves basées sur le rôle possible de l'insuffisance glycolytique des tissus, l'épreuve de la glycosurie alimentaire conserve donc sa valeur. Mais elle comporte des difficultés d'interprétation dont l'épreuve de la glycémie expérimentale, telle que nous l'avons mise en œuvre, est exempte. Celle-ci dispense de tenir compte de l'état du rein ; elle permet de donner des chiffres précis Personne ne contestera donc qu'elle n'ait sur la glycosurie alimentaire de très sérieux avantages.

1. Castaigne. L'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Gazette des Hôpitaux*, 4 mars 1899.

CHAPITRE II

LA GLYCÉMIE EXPÉRIMENTALE

Nous avons déjà étudié la glycémie expérimentale chez le sujet sain (V. p. 47). Nous nous sommes naturellement servi de la même technique chez les malades.

Le sujet est à jeun depuis quelques heures : on lui pose une première ventouse scarifiée : immédiatement après, on lui fait ingérer, le plus rapidement possible, 150 grammes de glucose dans 300 cc. d'eau, et on veille à ce qu'il les prenne.

Une heure, deux heures, trois heures même après la première ventouse on en pose de nouvelles. On prend les rapports des deuxième, troisième... chiffres au premier ; ce sont les coefficients glycémiques.

Résultats. — Nous avons vu que, chez le sujet sain, il y a toujours, dans ces conditions, hyperglycémie expérimentale. Le deuxième chiffre (au bout d'une heure) est, en règle générale, le plus élevé. Cependant, dans quelques cas, il y a un retard du déversement du glucose dans le sang. Le troisième chiffre est alors le plus fort. Ce retard, que nous retrouvons quelquefois en pathologie, a certainement une signification et un intérêt. Est-il d'origine intestinale ou d'origine hépatique ? La chose vaudrait la peine d'être étudiée.

Si l'on raisonne conformément à la théorie glycogénique, il y a donc, chez le sujet normal, un arrêt incomplet du glucose au niveau du foie : il existe pour lui une insuffisance hépatique physiologique : le coefficient glycémique est supérieur à l'unité ;

mais nous ne l'avons jamais vu dépasser 1,35. Nous considérons donc ce chiffre comme représentant l'extrême limite de l'insuffisance hépatique physiologique.

Chez le malade, en raisonnant de même à la lumière de la théorie glycogénique, on doit avoir, quand cette fonction est amoindrie, une hyperglycémie supérieure à l'hyperglycémie normale. Le coefficient glycémique doit être plus élevé qu'à l'état normal et il pourra dès lors servir à *mesurer* la valeur fonctionnelle du foie.

Laissant de côté toute théorie, nous allons chercher à montrer que les choses sont bien telles en pratique. Pour cela, nous avons d'abord étudié un certain nombre de malades atteints de maladies du foie : comme il n'existe pas malheureusement de criterium infaillible de l'insuffisance hépatique, nous avons cherché par les résultats combinés de l'observation clinique, de l'examen anatomique, à nous faire une idée aussi précise que possible de la valeur fonctionnelle de leur foie : nous avons comparé la valeur que nous trouvions pour le coefficient glycémique. Il eut été intéressant de comparer sur le même cas les diverses méthodes proposées pour l'examen des fonctions du foie : coefficient azoturique, ingestion d'acides amidés suivant la méthode de Glässner (1), administration intrarectale d'hydrogène sulfuré suivant la méthode de MM. Roger et Garnier. Le temps nous a fait défaut pour procéder à cette étude. Nous avons recherché l'urobiline chez nos malades, quoique nous pensions, avec MM. Gilbert et Herscher, qu'elle ne saurait être considérée comme un signe d'insuffisance hépatique.

Nous avons appliqué ensuite les résultats acquis à des malades dont l'affection semble résider essentiellement ailleurs qu'au foie.

Nos observations se classent donc de la manière suivante :

1° Malades atteints d'affections hépatiques cliniquement nettes (A. avec autopsie), (B. sans autopsie).

(1) Glässner. *Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie*. 1907, IV, 2.

2° Malades dont l'affection ne semble pas être, essentiellement tout au moins, une affection hépatique.

1° OBSERVATIONS DE MALADES ATTEINTS D'AFFECTIONS HÉPATIQUES NETTES

A. — Observations avec autopsie

Premier cas. — F... Louis, âgé de 65 ans, mécanicien, salle Lasègue, lit n° 17 (Cirrhose éthylique hypertrophique).

Antécédents familiaux. — Rien à noter, sauf que sa seconde femme présente un ictère très net et un développement considérable du ventre.

Antécédents personnels. — Il n'a jamais été malade, n'a jamais eu de jaunisse, ni rien qui indique une atteinte du foie légère ou grave à une époque quelconque de sa vie.

Comme antécédents éthyliques, il aurait, dans sa jeunesse, bu cinq à six litres de vin par jour : d'après lui, ses excès durèrent très peu de temps et il serait resté sobre depuis : il ne présente pas de symptômes objectifs d'imprégnation éthylique.

Jamais de blennorhagie, ni de syphilis.

Histoire de la maladie. — Le malade fait remonter le début des accidents à un an environ. Il aurait eu un peu auparavant un léger ictus qui lui laissa une parésie du bras droit et des troubles de la parole.

Depuis un an, le ventre grossit progressivement : c'est le seul symptôme morbide qu'il présente ; il n'a jamais eu d'épistaxis, ni d'hémorroïdes : c'est uniquement pour son ascite qu'il entre à l'hôpital le 5 novembre 1907.

A l'examen, c'est un homme de soixante-cinq ans paraissant encore assez robuste. Le tégument est nettement subictérique surtout au niveau des conjonctives ; il y a de nombreuses varicosités disséminées sur la figure. On note sur le thorax de petits noevi capillaires et pigmentaires.

L'abdomen est volumineux, globuleux et non étalé : on note une hernie ombilicale volumineuse mais facilement réductible, une circulation collatérale assez riche, mais fort déliée. L'ascite n'est pas très abondante, on a du tympanisme dans la partie sus-ombilicale : la sensation de flot n'est pas nette.

Appareil digestif. — Le malade a conservé l'appétit, il y a de l'anorexie élective pour les aliments gras, mais non pour la viande. Depuis qu'il est au lait, il a un peu de diarrhée, deux ou trois selles liquides par jour.

Foie. — Il est facile de sentir son bord inférieur malgré l'ascite. Il dépasse les fausses côtes de trois travers de doigt. A la percussion le bord supérieur est remonté, de deux travers de doigt, si bien que la hauteur du foie sur la ligne mammillaire droite atteint 15 centimètres. Le bord inférieur est dur sans être tranchant, la surface est lisse et indolore.

Chimisme hépatique. — Les urines sont rares (de 2 à 600 grammes par jour), hautes en couleur, déposant au fond du bocal un précipité briqueté d'urates. Elles ne contiennent ni sucre, ni albumine ; par le chlorure de zinc ammoniacal on trouve une petite quantité d'urobiline et beaucoup de chromogène.

Pendant les premiers jours de novembre, l'état du malade resta stationnaire : vers le 15, il se plaignit du volume de son ventre et l'on pratiqua, le 19 novembre, une paracentèse abdominale qui évacua 12 litres de liquide citrin. Dans la nuit, le malade défit son pansement qu'il trouvait trop serré : bientôt se développa un érysipèle de la paroi abdominale auquel le malade succomba le 27 novembre.

A l'autopsie, on trouva un foie de volume normal, pesant 1600 grammes, et auquel une péri-hépatite intense donnait l'aspect de « foie glacé ». Sur une coupe, il apparaît à l'œil nu comme nettement cirrhotique : à la périphérie, des bandes de sclérose partent de la capsule de Glisson et pénètrent comme des coins dans le parenchyme hépatique : dans les parties centrales, la cirrhose revêt le type insulaire : le tissu cirrhotique très développé semble encore jeune, il comprend de nombreux canalicules biliaires et éléments lymphoïdes. Des cellules hépatiques, les unes sont normales, beaucoup ont subi de la dégénérescence graisseuse, d'autres ont perdu leur noyau. Le rein semble normal, sauf une congestion assez intense.

De ce qui précède, on peut conclure que ce foie devait présenter de l'insuffisance hépatique : la mort rapide par érysipèle en est la meilleure preuve.

Nous avons pratiqué le 18 novembre l'épreuve de la glycémie expérimentale :

9 heures : première prise, 1 gr. 27 de sucre par litre. Immédiatement après, 150 gr. de glucose.

10 heures : deuxième prise, 2 gr. 20 de sucre par litre.

11 heures : troisième prise, 2 gr. 14 —

Après une heure, le coefficient glycémique est de 1,73, après deux heures, 1,68.

Il est nettement augmenté.

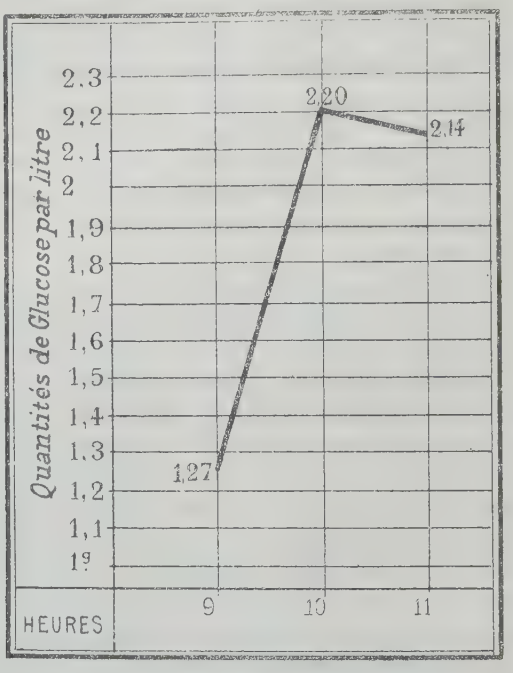

Fig. 15.

On a pratiqué en même temps la recherche du sucre dans l'urine. L'échantillon recueilli avant l'ingestion de glucose ne réagit pas à la liqueur de Fehling : les deux échantillons de dix heures et de onze heures donnent une réduction verdâtre et tardive : les urines des échantillons suivants ne la donnent pas.

Dans ce cas d'insuffisance hépatique, la glycémie expérimentale est donc très nette.

Deuxième cas : F... Louise, âgée de 57 ans, couturière, salle Gubler, lit nº 3 (Cirrhose Ethylique. Atrophique).

Antécédents familiaux. — Rien à noter sinon que son mari était un grand alcoolique.

Antécédents personnels. — Elle n'a jamais eu de maladie : réglée à 18 ans, ménopause à 38 ans · elle a toujours été irrégulièrement réglée : elle n'a eu qu'un enfant et pas de fausse couche.

Comme antécédents éthyliques la malade boit, depuis son mariage,

de deux à trois litres de vin par jour : elle prend tous les matins un peu de cognac, et, quand elle est malade, de l'eau de mélisse : aussi présente-t-elle depuis des années des vomissements pituiteux, des rêves professionnels, des hallucinations visuelles.

Histoire de la maladie. — Le début serait récent et ne remonterait qu'à la fin de juillet 1907 : à cette époque la malade constata pour la première fois de l'œdème des membres inférieurs. En même temps, elle constate que son ventre commence à grossir, il lui était difficile de mettre son corset : l'abdomen augmenta rapidement et c'est pour ce symptôme que la malade entre à l'hôpital, le 5 novembre 1907.

Examen. — A l'examen, c'est une femme de 57 ans. Les cheveux sont blancs, le tégument jaune terreux surtout au visage qui est couvert de varicosités : les conjonctives sont subictériques ; il y a un cercle sénile des plus nets.

Le ventre est nettement distendu par une ascite qui n'est d'ailleurs pas très abondante et qui donne la sensation de flot : la circulation collatérale est peu marquée ; les membres inférieurs jusqu'au-dessus du genou sont distendus par de l'œdème. On note, en plusieurs endroits, de petites taches purpuriques.

Appareil digestif. — La malade a des vomissements fréquents, presque constamment de la diarrhée : à plusieurs reprises elle a des selles noires par hémorragie intestinale.

Foie. — L'ascite empêche le palper du foie : sa limite supérieure est normale.

Les urines sont rares et briquetées ; elles contiennent un peu d'albumine et une notable quantité d'urobiline.

Le cœur est rapide, la pression faible, rien à noter aux autres appareils.

A l'entrée de la malade, l'état semblait extrêmement inquiétant (on avait porté le diagnostic « ictère grave »). Pendant les jours qui suivirent, une légère amélioration se manifesta, mais l'état restait toujours bien précaire. Vers la fin de novembre, il s'aggrava de nouveau et le décès survint le 3 décembre par broncho-pneumonie terminale.

A l'autopsie, on trouve un petit foie nettement cirrhotique. A un faible grossissement, on voit qu'il s'agit d'une sclérose annulaire et pluri-lobulaire. A un fort grossissement, on note un très riche épanouissement de néo-canalicules biliaires et la présence de très nombreux lymphocytes. Il y a de plus un état marqué de dégénérescence graisseuse.

Le rein est le siège d'une néphrite chronique parcellaire. On remarque une assez grosse congestion vasculaire, sans doute terminale et par places une infiltration de cellules jeunes.

Ici encore, il doit y avoir insuffisance hépatique : *nous avons pratiqué, le 9 novembre, la glycémie expérimentale.*

A 4 heures : première prise de sang *dans la veine*, on trouve 1 gr. 15 de sucre par litre. Le coefficient glycémique est égal ici à : 1,63.

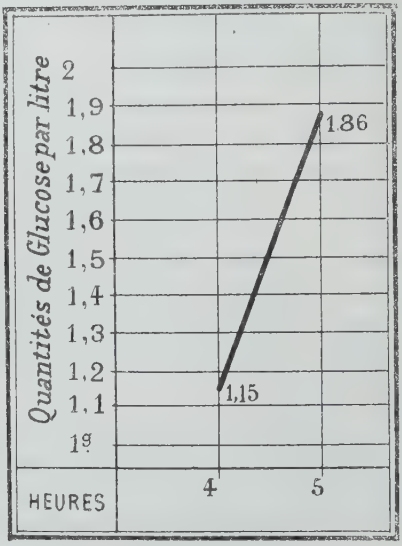

Fig. 16.

A 5 heures : deuxième prise de sang, dans la même veine, par litre 1 gr. 86 de sucre.

(La malade perdant ses urines, on n'a pu pratiquer comparativement l'épreuve de la glycosurie expérimentale).

Troisième cas : C... Jean, âgé de 62 ans, profession manœuvre, salle Lasègue, lit n° 4 (Cirrhose atrophique éthylique).

Antécédents familiaux. — Seize frères et sœurs dont quatre seulement vivent encore. Le malade n'a jamais été marié.

Antécédents personnels. — Il n'a jamais eu de maladie, sauf une blessure reçue en 1870 (c'est un cuirassier de Reischoffen). Il raconte qu'à l'âge de 31 ans son ventre aurait une première fois augmenté de volume, en même temps que ses jambes enflaient. Le repos au lit, le régime lacté firent cesser ces accidents en six semaines environ : (s'agit-il d'une première atteinte du côté du foie ?).

Antécédents éthyliques. — Ils existent, mais ne sont pas très consi-

dérables. Le malade boit deux litres de vin par jour, rarement du cognac et des apéritifs. Il présente cependant quelques symptômes d'intoxication : rêves professionnels, crampes dans les mollets, parfois des pituites, un peu de tremblement intentionnel.

Pas d'antécédents vénériens : ni blennorhagie, ni syphilis.

Histoire de la maladie. — Le début de l'affection actuelle remonterait au mois de juin 1907 ; à dater de cette époque, le volume du ventre augmenta progressivement : vers la fin d'octobre les membres inférieurs devinrent le siège d'un léger œdème. Comme tous ces symptômes s'accompagnaient d'une perte de forces considérable, le malade entre à l'hôpital le 12 novembre 1907.

Examen à l'entrée. — C'est un homme de 62 ans, d'aspect robuste ; le visage est amaigri, jaune terreux avec de nombreuses varicosités sur les joues. Il y a du subictère conjonctival et un cercle sénile très marqué.

La peau du thorax et de l'abdomen est jaunâtre : on y note quelques nœvi capillaires. Il existe au niveau de la face interne du tibia gauche une large ecchymose : elle est apparue à la suite d'un traumatisme pourtant léger.

Appareil digestif. — La langue est humide, mais saburrale. L'abdomen est volumineux, proéminant, il fait plutôt saillie en avant et s'étale peu latéralement. L'ombilic fait hernie en dehors : la circulation veineuse collatérale se voit sans être marquée.

Foie. — Au palper profond, on peut sentir le bord inférieur du foie : la consistance en est ferme sans être dure ; le bord supérieur est limité par la percussion à la hauteur du quatrième espace. La hauteur totale est de 9 à 10 centimètres environ sur la ligne mammelonnaire. Le malade n'a jamais eu d'hématémèse, ni d'hémorragie intestinale ; il n'a pas d'hémorrhoïdes.

Chimisme hépatique. — Les urines sont rares, de 500 à 600 grammes. Il y a au fond du bocal un abondant dépôt d'urates : l'urine ne contient ni albumine, ni sucre, ni indican. Elle est riche en chromogène de l'urobiline.

La rate est sensible à la percussion.

Appareil circulatoire. — Le pouls est régulier, il bat à 72 par minute : la pression artérielle est de 16,5 cc. de mercure à l'appareil de Potain. Les bruits du cœur sont normaux.

La température oscille entre 36°5 et 37°2 ; les autres appareils sont normaux.

A partir du commencement de décembre 1907, on voit apparaître des symptômes de défaillance cardiaque : le pouls monte progressivement jusqu'à 120 ; il présente des intermittences, des irrégularités. La pres-

sion artérielle s'abaisse entre 11 et 12. Depuis ce moment l'asystolie progresse, le malade tombe dans un sommeil subcontinuel : il présente parfois un peu de délire.

La mort survient le 3 janvier 1908. Le malade n'a subi en tout qu'une parasentèse abdominale le 29 novembre ; elle a évacué huit litres de liquide.

Autopsie — Il s'agit macroscopiquement d'une cirrhose atrophique très nette : les voies de circulation collatérale ne paraissent pas anormalement développées. Le foie pèse 1.150 gr. il est clouté : à la coupe c'est l'aspect d'une cirrhose typique. La rate, qui est congestionnée, pèse 260 gr.

Microscopiquement. — Le foie présente une cirrhose très intense, qui depuis longtemps a terminé son évolution : on y rencontre très peu d'éléments jeunes et de niccanalicules biliaires.

Nous avons pratiqué l'épreuve de la glycémie alimentaire le 15 novembre, alors que le malade paraissait encore dans un état de santé relativement très satisfaisant.

A 4 heures : première ventouse scarifiée, par litre 0 gr. 98.

A 5 heures et quart : deuxième ventouse scarifiée, par litre 2 gr. 41.

Le coefficient glycémique est égal à 2,46, il est donc considérablement augmenté.

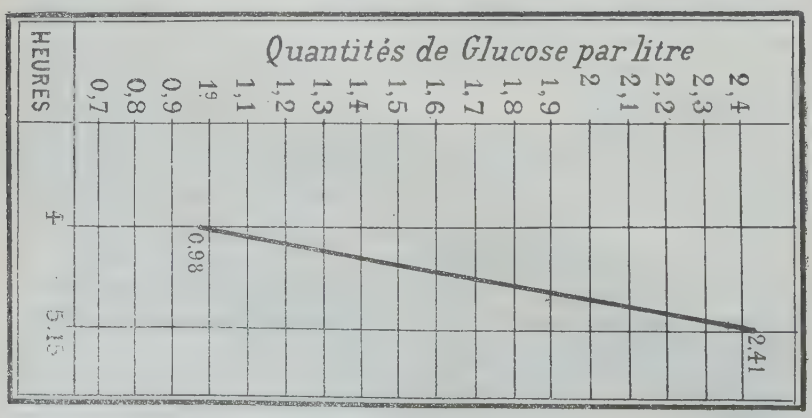

Fig. 17.

Ici encore l'insuffisance hépatique ne faisait pas de doute. La glycosurie alimentaire n'a pas été recherchée.

Quatrième cas : S... Marie, âgée de 74 ans, sans profession (salle Gubler n° 18). (Néoplasme des voies biliaires).

Antécédents familiaux. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — Rien à noter sauf une pneumonie à l'âge de 60 ans. Elle a eu 6 enfants.

Il n'y a pas d'antécédents hépatiques, ni éthyliques, ni vénériens.

Histoire de la maladie. — Elle semble avoir débuté incidieusement vers la fin d'août 1907, par des troubles digestifs vagues : elle perdait l'appétit et présentait une anorexie élective pour la viande. Un mois après apparaissent des douleurs siégeant dans le flanc droit ; d'abord légères, elles s'exagèrent assez rapidement et obligent la malade à s'aliter ; elles sont continuelles, avec de légers paroxysmes, mais pas d'irradiation. La malade observe en outre qu'elle maigrit progressivement et qu'elle perd ses forces.

C'est seulement vers la fin de septembre qu'elle a commencé à jaunir, et l'ictère n'a fait que s'accentuer depuis lors, sans rémission. Elle entre à l'hôpital le 12 octobre 1907.

A l'examen : ce qui frappe avant tout, c'est la teinte ictérique très foncée des téguments. Elle est généralisée et occupe aussi les muqueuses. Au visage, on note de plus quelques varicosités des pommettes ; sur le tronc et les membres des taches purpuriques, des taches pigmentaires et de nombreux noevi capillaires. Les doigts de pieds sont le siège de troubles trophiques.

L'amaigrissement est également très net : il y a aux biceps un myodème d'ailleurs léger.

Appareil digestif. — Les matières sont absolument décolorées, la malade se plaint d'avoir la bouche sèche et une soif ardente.

Foie. — Le bord supérieur affleure, dans la ligne mammillaire, le cinquième espace intercostal. Le bord inférieur présente, dans la région vésiculaire, une grosse masse piriforme pointant vers le bas. Elle est dure et irrégulière : à son niveau, la hauteur totale du foie est de 26 centimètres. Le reste de la surface hépatique ne présente rien à signaler.

Chimisme hépatique. — Les urines, qui sont médiocrement abondantes (700 à 800 grammes), sont de coloration très foncée avec reflets verdâtres : après dilution, elles donnent une réaction de Gmelin tout à fait typique. Il n'y a pas d'urobiline : elles ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Autres appareils. — Il n'y a rien à noter : la malade n'a pas de prurit. Le pouls, loin d'être ralenti, est, au contraire, un peu rapide (92 par minute). La température oscille entre 37,5 et 38.

Depuis l'entrée de la malade dans le service, l'ictère et l'affaiblisse-

ment n'ont cessé de progresser ; elle devient hypothermique le 1er novembre et meurt le 4 novembre 1907.

Autopsie. — On trouve un cancer primitif de la vésicule biliaire avec noyau secondaire dans les ganglions du hile comprimant le cholédoque. La masse néoplasique s'étend dans le foie dont elle a détruit une partie : il y a d'assez nombreux noyaux hépatiques secondaires.

Il n'existe pas d'autre néoplasme.

Microscopiquement, il s'agit d'un épithélioma cylindrique. Dans les parties du foie non infiltrées de néoplasme, on note une congestion très intense, une infiltration des cellules par des pigments biliaires : on remarque par places de petites zones nécrosées qui ne se colorent pas.

Ici encore, nous avons le droit de conclure à l'insuffisance hépatique.

Le 12 *octobre, on fait l'épreuve de la glycémie expérimentale.*

A 3 heures : première ventouse, 1 gr. 54 par litre.

Immédiatement après, elle commence à prendre le glucose : mais elle y répugne, et met une demi-heure à l'absorber : aussi nous ne posons la seconde ventouse qu'à quatre heure et demie, 2 gr. 48 par litre.

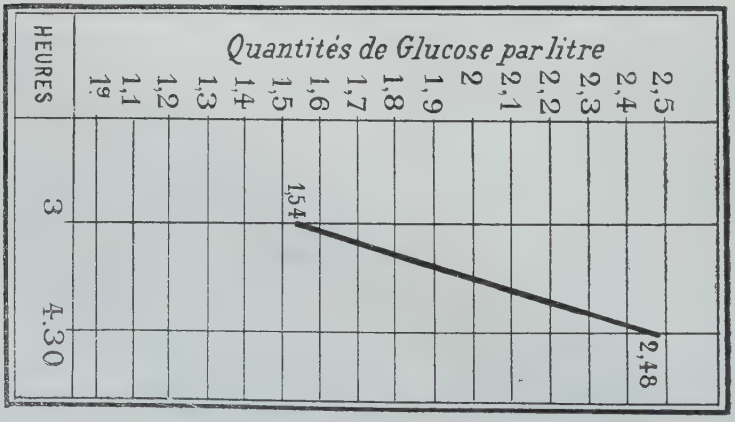

Fig. 18.

Le coefficient glycémique est de **1,61.**

Epreuve de la glycosurie alimentaire :

Urine de 3 heures : rien.

Urine de 5 heures : réaction verdâtre tardive.
Urine de 6 heures : réaction verdâtre tardive.

Cinquième cas : A... Marie, âgée de 54 ans, sans profession (salle Gubler n° 15) (Cirrhose atrophique).

Antécédents familiaux. — Rien à noter ; la malade a eu cinq enfants et pas de fausse couche.

Antécédents personnels. — Elle n'aurait jamais été malade jusqu'aux accidents actuels. Elle nie tout antécédent éthylique : on ne retrouve ni dans l'histoire, ni dans l'examen objectif aucune trace d'accident vénérien.

Histoire de la maladie. — Elle aurait eu, vers le mois de juillet, un ictère passager auquel elle fait remonter sa maladie actuelle. Elle présente depuis cette époque des troubles digestifs (anorexie, vomissements bilieux) ; elle tousse et crache et aurait vu dans ses crachats, à plusieurs reprises, des filets de sang. Elle aurait eu vers la même époque une métrorrhagie fort abondante et elle prétend également avoir saigné du nez. Elle entre à l'hôpital le 1er novembre 1907.

Examen. — A l'entrée l'état paraît si grave que l'on pronostique une mort imminente. Il y a une teinte ictérique répandue sur tout le tégument : elle est dans un demi coma dont elle sort pour répondre lentement aux questions qu'on lui pose : les réponses sont peu précises et se contredisent souvent. Il y a de petites varicosités au visage ; la langue et les lèvres sont recouvertes de fuliginosités ; le thorax est très amaigri, d'aspect cachectique. L'abdomen, au contraire, est globuleux. A l'ascite, peu tendue et légère, se superpose un météorisme intestinal.

Les membres inférieurs sont très œdématiés. L'œdème remonte jusqu'à envahir les lombes et la partie inférieure du dos.

Appareil digestif. — La malade est actuellement très constipée ; mais les matières ne sont pas décolorées ; elles sont couvertes de stries sanglantes du fait d'hémorrhoïdes volumineuses.

Foie. — Le foie n'est appréciable ni par la palpation, ni par la percussion (à cause du tympanisme) ; il semble cependant qu'il soit petit : on s'en assure après une ponction pratiquée le 2 novembre, qui n'évacue que 2 litres de liquide. La rate n'est pas sensible.

Chimisme hépatique. — Les urines sont rares : on ne peut en apprécier la quantité exacte, car la malade en perd beaucoup ; elles sont hautes en couleur, contiennent beaucoup d'urobiline et de chromogène, mais ni sucre, ni albumine.

Appareil respiratoire. — A l'auscultation on ne perçoit que de gros râles sibilants et ronflants.

Appareil circulatoire. — le pouls est très rapide (130) mais égal et bien frappé.

Dès son entrée, l'état de la malade semble s'améliorer nettement : l'ictère diminue : le coma disparaît : la malade retrouve l'intégrité de son intelligence et déclare éprouver un mieux sensible : cependant, le pouls reste toujours rapide : à partir du 20 novembre, les forces déclinent à nouveau et la malade s'éteint le 1er décembre 1907.

Autopsie. — Elle confirme le diagnostic porté de cirrhose atrophique et graisseuse. Le foie pèse 1200 gr. ; la rate 145 gr. ; les poumons sont absolument indemnes de tuberculose.

Macroscopiquement, le foie est légèrement clouté : à la coupe, il est à la fois scléreux et gras. Le microscope ne fait que confirmer ces données. il s'agit d'une cirrhose médiocrement intense, unilobulaire par places, ailleurs et plus souvent, plurilobulaire. Des lobules hépatiques, les uns semblent indemnes ; dans d'autres, les cellules sont entièrement remplacées par de la graisse.

Nous avons pratiqué, le 5 novembre, l'épreuve de la glycémie expérimentale.

A 9 heures, on fait une première prise *dans la veine*, l'œdème lombaire que présente la malade, ne permet pas de poser une ventouse scarifiée qui ne ramènerait que du sang très mêlé à de la lymphe. On trouve par litre 1 gr. 31.

A 10 heures et quart, deuxième prise dans la même veine ; on trouve 1 gr. 74.

Le coefficient glycémique n'est que 1,32.

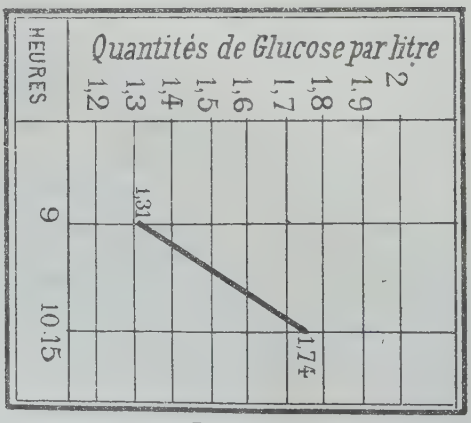

Fig. 19.

La glycosurie expérimentale étudiée en même temps s'est montrée négative.

A en croire les résultats des deux épreuves expérimentales, le foie aurait donc, dans ce cas, conservé sa valeur physiologique. Nous sommes le premier à reconnaître que l'histoire clinique et l'examen nécropsique rendent cette hypothèse bien peu vraisemblable. Ce foie devait être atteint d'insuffisance hépatique. Faisons remarquer, cependant, que son état fonctionnel était peut-être meilleur qu'on ne pourrait le croire, puisque l'état de la malade, qui semblait désespéré à l'entrée, s'amenda sensiblement pendant quelques jours. Notons, de plus, que le jour de l'épreuve (5 novembre) la coagulation du sang s'est montrée absolument normale alors qu'elle est le plus souvent altérée chez les insuffisants hépatiques.

Il y aurait eu, en tous cas, le plus grand intérêt à recommencer l'épreuve : nous avons essayé par deux fois de le faire ; malheureusement, la malade ne put garder la solution sucrée : elle la vomit presque entièrement, ce qui n'était nullement arrivé la première fois.

Nous penserions volontiers qu'il s'est glissé dans notre première épreuve, une faute de technique.

Quoiqu'il en soit de ce dernier cas, nous avons eu dans les quatre premiers, coexistence d'insuffisance hépatique très nette avec un coefficient glycémique élevé.

B. — Observations sans autopsie

Premier cas : L.., Alexandre, âgé de 45 ans, profession couvreur (salle Lasègue n° 13). Cirrhose hypertrophique éthylique.

Antécédents familiaux. — Rien à noter sinon que son père était éthylique et a présenté des troubles mentaux.

Antécédents personnels. — Aucune affection jusqu'à la maladie actuelle.

Il nie tout accident vénérien et on ne trouve pas de stigmate de syphilis.

Antécédents éthyliques. — 2 litres 1/2 de vin par jour, prend matin et soir de l'alcool dans son café. Aussi, on note des symptomes d'imprégnation éthylique (rêves professionnels, cauchemars fréquents).

Histoire de la maladie. — L'affection actuelle a débuté il y a un an par des douleurs sourdes dans la région hépatique ; il s'y joignit des trou-

bles digestifs. Le soir il y avait un peu d'œdème malléolaire ; l'abdomen subissait des alternatives d'accroissement et de diminution.

Depuis la fin d'octobre, il a recommencé à s'accroître rapidement : le malade entre pour son ascite le 12 novembre 1907.

A l'examen, c'est un homme de 45 ans, bien constitué, ayant été très robuste. Le tégument est jaune terreux et cette couleur est plus marquée aux mains. Quelques varicosités à la face et aux jambes ; il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs. L'abdomen est volumineux, étalé en ventre de batracien : il est peu tendu et se laisse facilement déprimer, l'ombilic est déplissé en dehors. La circulation collatérale est assez développée.

Appareil digestif. — Appétit non seulement conservé, mais encore augmenté : le malade n'a pas d'anorexie élective : il est constipé, mais n'a pas d'hémorrhoïdes.

Foie. — On arrive à le sentir malgré l'ascite : il est volumineux, dépassant le rebord costal d'un travers de main et atteignant en haut le quatrième espace. Sur la ligne mammillaire il mesure 21 centimètres. Le bord inférieur est mousse, la face antérieure lisse et un peu sensible au palper.

Chimisme hépatique. — Les urines sont d'une teinte rougeâtre ; elles contiennent de l'urobiline et du chromogène, mais ni sucre, ni albumine.

Au palper, la rate n'est pas sensible à la palpation : à la percussion, elle semble volumineuse (15 centimètres sur 9,5).

Appareil respiratoire. — Un peu de congestion pulmonaire à la base gauche.

Appareil circulatoire. — Le pouls est à 72, avec quelques intermittences ; la tension artérielle est de 13 centimètres de mercure. Au cœur, léger bruit de galop.

Le repos et le régime lacté influencent heureusement l'état du malade. La circonférence de l'abdomen diminue et la pesée journalière accuse une diminution du poids. La diurèse devient plus abondante ; le malade urine de 3 à 4 litres par jour. Son état est, en somme, satisfaisant.

Nous avons pratiqué, le 22 *novembre, l'épreuve de la glycémie alimentaire.*

A 4 heures : première ventouse : 1 gr. 11 de sucre par litre.
A 5 heures : deuxième ventouse : 2 gr. 16 de sucre par litre.
A 6 heures : troisième ventouse : 2 gr. 23 de sucre par litre.

Le coefficient glycémique a été, après 1 heure, 1,94 ; après

2 heures, 2,01. Ce deuxième est un peu supérieur au premier.

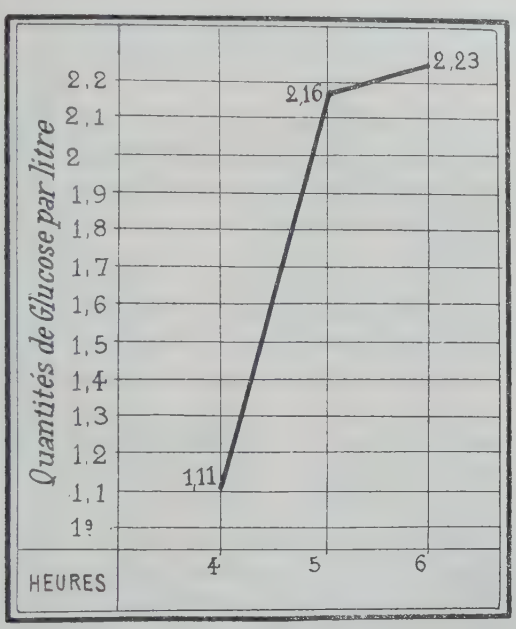

Fig. 20.

Nous avons pratiqué simultanément la glycosurie expérimentale. *Elle s'est montrée négative.* Cela tient, sans doute, à l'état du rein vraisemblablement scléreux.

Deuxième cas : D... Louis, âgé de 46 ans, pâtissier (salle Lasègue, lit nº 3). Cancer du foie.

Antécédents familiaux. — Rien à noter.

Antécédents personnels. — Il s'est toujours bien porté, il n'a jamais eu que la rougeole.

Antécédents vénériens. — Trois blennorhagies, mais jamais la syphilis.

Antécédents éthyliques. — Il nie tout excès éthyliques, mais buvait cependant une moyenne de deux litres de vin par jour. Il présente quelques symptômes d'intoxication : cauchemars terrifiants, crampes dans les mollets, de temps en temps pituites.

Il n'a jamais eu d'accès palustre.

Histoire de la maladie. — Elle a débuté insidieusement il y a environ trente mois. Le malade s'aperçut que ses conjonctives avaient une teinte jaune ; peu après apparut une poussée d'urticaire. Puis l'ictère se géné-

ralisa, l'urine prit une teinte acajou, et le foie commença à augmenter de volume.

Depuis cette époque, l'état est resté à peu près stationnaire : il y avait cependant de temps à autre des périodes de poussée suivies de rémission ; dans ces périodes aiguës, le malade avait de la fièvre et l'ictère se fonçait.

Depuis qu'il est malade, il note une tendance aux hémorragies : les épistaxis sont fréquentes, les gencives saignent facilement ; les selles sont parfois striées de sang malgré l'absence d'hémorrhoïdes. Le malade entre à l'hôpital le 7 octobre 1907.

Examen. — C'est un homme de 46 ans, d'aspect robuste bien qu'amaigri ; tout le tégument est franchement jaune y compris les muqueuses (la cholémie atteint le taux de 1 p. 3000). Sur le thorax, on note de petits noevi capillaires et des taches pigmentaires. Il n'y a pas d'ascite, ni de circulation collatérale ; les jambes ne sont pas œdématiées.

Appareil digestif. — La langue est humide, l'appétit conservé : les selles sont en général décolorées, mais par périodes elles présentent une hyperpigmentation avec traînées vert foncé tranchant sur la teinte mastic du reste des matières.

Foie. — En l'absence d'ascite, le palper du foie est très facile : il est très augmenté de volume, dépassant les fausses côtes d'un gros travers de main ; à son niveau, l'hypocondre droit fait une notable saillie, sur la ligne mammillaire, la hauteur totale est de 22 centimètres, la surface est lisse, régulière, indolore ; le bord inférieur a la consistance normale.

Chimisme hépatique. — Les urines sont abondantes (deux litres en moyenne), cependant elles sont hautes en couleur, d'une teinte acajou, la réaction de Gmelin est négative ; mais elles contiennent de l'urobiline et beaucoup de chromogène. Il y a de l'albumine, mais pas de sucre.

La rate est volumineuse (17 centimètres sur 11,5 centimètres).

Appareil circulatoire. — Le pouls bat à 88, la tension est de 15,5. Rien d'autre aux différents appareils.

On porte le diagnostic de cancer du foie. L'évolution ne présente rien à noter : cependant le malade maigrit sans cesse et se plaint de s'affaiblir.

Nous avons pratiqué, le 20 *octobre* 1907, *l'épreuve de la glycémie alimentaire.*

A 8 h. 20, première ventouse, 1 gr. 03 par litre.

A 9 h. 40, deuxième ventouse, 1 gr. 94 par litre.

A 11 heures, troisième ventouse, 1 gr. 52 par litre.

Le coefficient glycémique est, après 1 heure, 1,86; après 2 heures, 1,47.

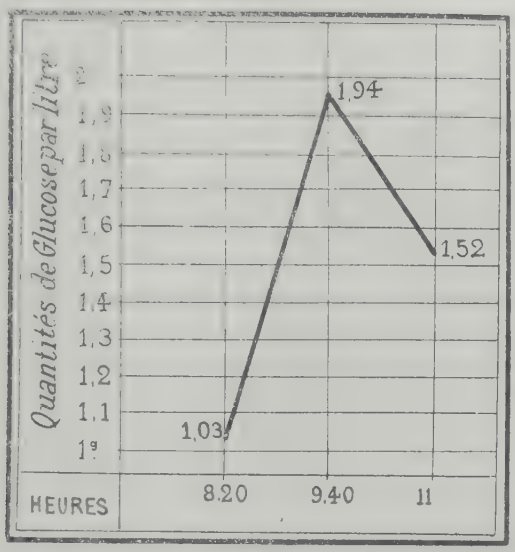

Fig. 21.

Glycosurie alimentaire : échantillon de 8 heures : pas de réaction.

Echantillons de 9 heures et de 10 heures : réaction jaune verdâtre.

Echantillon de 11 heures et au-delà : rien.

Troisième cas (Delirium Tremens) : M... André, âgé de 47 ans, profession : concierge (salle Lasègue, lit nº 29).

Antécédents familiaux. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — A eu la rougeole et la fièvre typhoïde.

Antécédents éthyliques. — C'est un alcoolique avéré : il avoue trois litres de vin par jour, rarement des apéritifs et de l'eau-de-vie. Aussi a-t-il présenté à plusieurs reprises des symptômes gastralgiques : il a déjà eu des douleurs hépatiques avec du subictère, qui furent soignées par l'eau de Vichy. Depuis quelques mois il présente de fréquentes épistaxis. Chaque fois qu'il se mouche, il y a un peu de sang.

Histoire de la maladie. — Le malade entre à l'hôpital le 9 novembre 1907 pour une crise de delirium tremens.

Examen. — On note une teinte terreuse du tégument avec subictère conjonctival, varicosités sur les pommettes : sur le thorax, aux poignets et

aux malléoles, on remarque de très larges ecchymoses violacées, correspondant aux points par où il a été maintenu : la place des ventouses est également marquée par une ecchymose violacée.

Appareil digestif. — Langue saburrale ; ni constipation, ni diarrhée ; les selles ne sont pas décolorées.

Foie : A la percussion, le bord supérieur affleure le quatrième espace ; le bord inférieur ne descend pas au-dessous du rebord costal. Il n'y a pas d'ascite, ni de circulation collatérale. Les urines sont très rouges et ne contiennent ni albumine, ni sucre, mais un peu d'urobiline.

Système nerveux. — Le malade est très agité ; il présente des hallucinations terrifiantes à la suite desquelles il cherche à s'enfuir : on est obligé de le camisoler.

Appareil circulatoire. — Le cœur et les vaisseaux semblent normaux, mais il existe un très grand retard de la coagulation du sang.

L'état du malade s'améliore rapidement : le délire disparaît ; mais l'aspect objectif sus-mentionné ne se modifie pas. Le malade sort au bout de quinze jours pour reprendre son métier dans un état qui paraît satisfaisant.

Nous avons pratiqué, le **10** *novembre, en pleine période délirante, la glycémie alimentaire.*

9 heures : première ventouse, **1** gr. **20** par litre.

10 heures : deuxième ventouse, **2** gr. **17** par litre.

11 h. **1/2** : troisième ventouse, **1** gr. **86** par litre.

Le coefficient glycémique après 1 heure est de 1,81 ; après **2** heures, **1,55**.

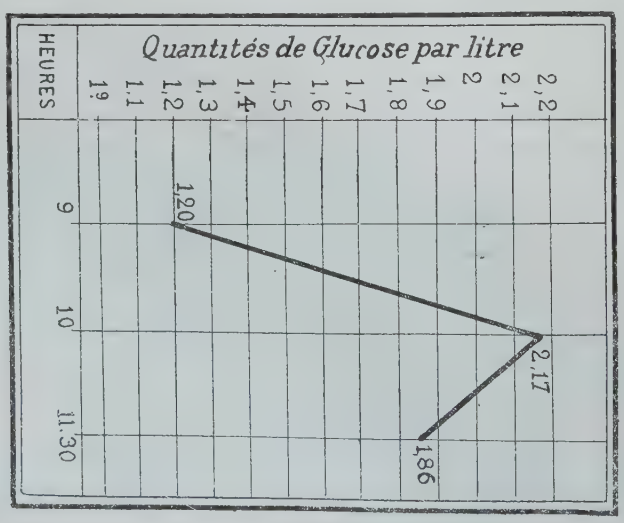

Fig. 22.

Le malade délirant et perdant ses urines, on a pu pratiquer l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

Quatrième cas (Obstruction du cholédoque) : P... Octavie, âgée de 70 ans (salle Gubler, lit n° 12).

Antécédents familiaux. - Rien à noter, sauf que son mari est mort tuberculeux.

Antécédents personnels. - Elle n'a jamais été malade et n'a jamais eu d'enfants. On ne relève ni antécédent éthylique, ni antécédent vénérien. Elle n'a jamais eu de jaunisse, ni rien qui puisse faire penser à une lésion du foie.

Histoire de la maladie. — Les accidents actuels remontent au début de novembre : elle eut à cette époque une crise douloureuse extrêmement intense ressemblant à une colique hépatique. Cependant, en faisant préciser, elle dit qu'elle avait depuis deux ou trois mois des malaises vagues et les voisines auraient remarqué à cette époque qu'elle était légèrement jaune.

Quoi qu'il en soit, les douleurs durèrent trois jours et la malade se mit à jaunir progressivement ; c'est pour cet ictère qu'elle entre à l'hôpital le 23 novembre.

Examen. — C'est une femme de 70 ans, d'apparence vigoureuse et ne semblant pas son âge. L'ictère extrêmement foncé frappe tout d'abord (la cholémie atteint le taux de 1 p. 850) : la malade éprouve des démangeaisons assez vives.

Appareil digestif. — Il faut noter avant tout la décoloration des matières qui ressemblent à du mastic : elles ne contiennent pas de sang ; elles nerenferment ni stercobiline, ni stercobilinogène.

Foie. - L'obésité de la malade en rend le palper impossible. Il semble cependant qu'il déborde les côtes de deux travers de doigt ; il est douloureux au palper.

Chimisme hépatique. — Le taux des urines oscille entre 800 et 1.000 gr. Elles sont très foncées, contiennent en abondance des pigments biliaires, mais pas d'urobiline ; il n'y a ni albumine, ni sucre.

Rien à noter aux autres appareils, sinon que le pouls n'est pas ralenti.

Depuis cette époque, l'évolution de la maladie est traversée par des poussées douloureuses, accompagnées d'élévation thermique. L'ictère subit des oscillations : les voies biliaires semblant par moments redevenir perméables : en présence de ce fait, le diagnostic de lithiase biliaire est abandonné et l'on conclut nettement à un néoplasme du hile du foie. (on ne trouve pas de symptômes d'insuffisance pancréatique).

La glycémie alimentaire a été pratiquée le 5 décembre.

A 8 heures, première ventouse : par litre 1 gr. 48.

A 9 h. 20, deuxième ventouse : par litre 3 gr. 24.

A 10 h. 40, troisième ventouse : par litre 3 gr. 81.

Le coefficient glycémique après une heure égal 2,18 ; après 2 heures 2,56. Ils sont considérablement augmentés.

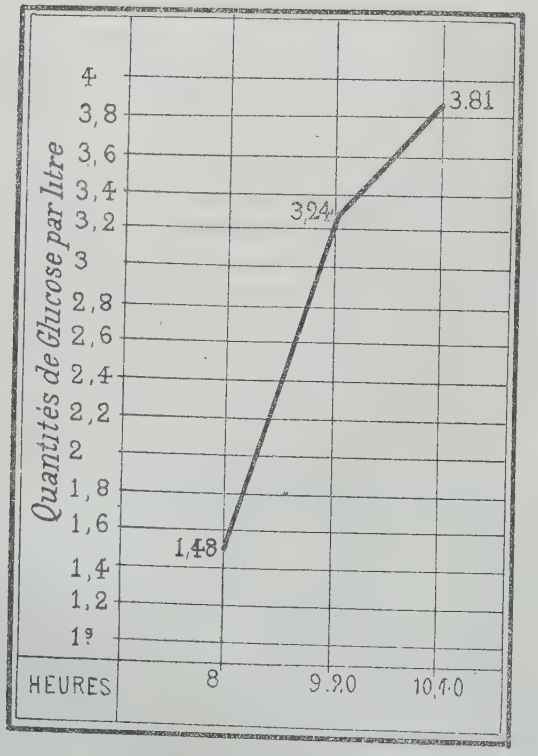

Fig. 23.

La glycosurie alimentaire s'est montrée négative.

Cinquième cas (Cirrhose hypertrophique. Ethylique) : P...., âgé de 56 ans, profession : carrossier (Salle Parrot, lit n° 10).

Antécédents familiaux. — Son père est mort tuberculeux ; sa mère vit encore. Ils ont eu quatorze enfants, dont dix sont morts, à l'âge adulte, de tuberculose pulmonaire. Il est marié, a trois enfants bien portants.

Pas d'antécédents vénériens.

Il nie toute habitude éthylique : cependant, d'après le dire de son

entourage, il a fait de notables excès de boisson. Il n'a jamais été malade, sauf la variole en 1871.

Histoire de la maladie. — Elle remonte à 1887 et débuta par des crises cardiaques douloureuses accompagnées de perte de connaissance et ayant exigé plusieurs fois la saignée. De 1891 à 1896 fut constamment soigné comme cardiaque : on lui découvrit en outre à la même période du diabète. Il aurait eu 33 gr. de sucre par litre : la polyurie était intense (26 litres), la polyphagie et la polydipsie allaient de pair.

Depuis 1896, il est admis dans le service des chroniques de l'hôpital Broussais ; il serait glycosurique par périodes.

Examen. — C'est un homme de 57 ans, extrêmement obèse et pesant 130 kilogs. Il a de petites varicosités sur les pommettes : on est frappé surtout par l'énorme volume de son ventre ; la distance xypho-pubienne atteint 50 centimètres. Il semble à l'heure actuelle n'avoir pas d'ascite : il en a eu jadis et a subi trois ponctions en 1893, qui n'évacuaient d'ailleurs que peu de liquide.

Appareil digestif. — Il a toujours gros appétit ; la soif est toujours intense.

Foie. — L'obésité en rend l'examen très difficile ; il semble qu'il soit gros, dépassant les fausses côtes d'une dizaine de centimètres : il est douloureux au palper. Il est impossible de savoir les dimensions de la rate.

Appareil circulatoire. — Les artères sont dures, la pression élevée (21 à 22 centimètres) : au cœur existe un bruit de galop, mais pas de souffle. Le malade est un emphysémateux et il présente la nuit des crises d'oppression terribles.

Les urines atteignent actuellement une quinzaine de litres par jour. Elles sont claires, ne contiennent pas de sucre mais une trace d'albumine. L'acide nitrique y détermine une coloration rose (uro-hématine).

Nous avons pratiqué, le 7 novembre, la glycémie expérimentale.

3 heures, première ventouse : 1 gr. 23 par litre.
4 heures, deuxième ventouse : 2 gr. 50 par litre.
5 heures, troisième ventouse : 2 gr. 02 par litre.
6 h. 15, quatrième ventouse : 1 gr. 03 par litre.
Coefficient glycémique après 1 heure : 2,03.
— 2 heures : 1,64.
— 3 heures : 0,83.

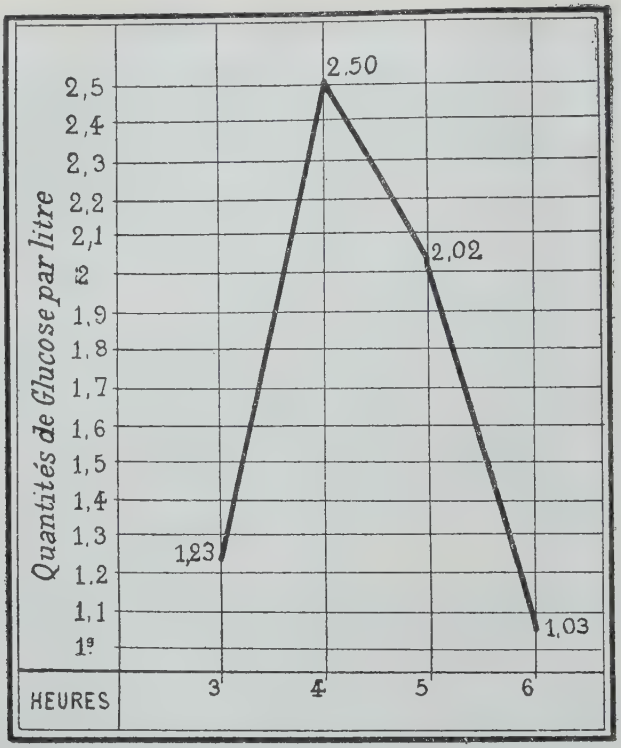

Fig. 24.

La glycosurie alimentaire pratiquée en même temps a donné les résultats suivants :

Echantillon de trois heures : pas de réduction.

Echantillon de trois heures à quatre heures et demie : Présence de sucre, réduction rouge franche de la liqueur de Fehling.

Echantillon de quatre heures et demie à six heures : réduction sale et tardive.

Echantillons ultérieurs : pas de réduction.

Sixième cas : G..., âgé de 54 ans, livreur (Salle Lasègue, n° 6). (Cirrhose hypertrophique).

Antécédents familiaux. — Rien à noter.

Antécédents personnels. — A eu la scarlatine à 15 ans.

Il nie tout antécédent éthylique, et cependant présente des symptômes

d'intoxication (cauchemars, tremblements des doigts, crampes dans les mollets).

Histoire de la maladie. — L'affection a débuté, il y a plus d'un an, par des troubles gastro-intestinaux (vomissements) et de l'anorexie.

C'était peu de chose jusqu'en juillet 1907, époque à laquelle l'état général devint moins bon : le malade eut des épistaxis abondantes, les urines étaient rares et foncées. Depuis ce moment, le ventre a augmenté progressivement de volume, ce qui amène le malade à l'hôpital le 19 septembre 1907.

Examen. — C'est un homme de 54 ans dont l'état général semble satisfaisant ; dont le tégument est légèrement ictérique. La face présente quelques varicosités ; il y a des varices à la jambe gauche.

Appareil digestif. — L'appétit est normal et les selles régulières : la langue est bonne ; le ventre est distendu par une ascite franche, mais minime, n'exigeant pas la ponction et gênant peu le malade.

Foie. — L'ascite ne gêne nullement le palper du foie ; il est volumineux, sa hauteur est de 16 centimètres sur la ligne mammelonnaire : le bord inférieur est légèrement arrondi, un peu douloureux.

Chimisme hépatique. — Les urines sont abondantes (de 2 à 3 litres par jour ; elles ont la coloration d'une bière légère ; contiennent un peu d'urobiline. Il n'y a ni sucre, ni albumine.

Les autres appareils sont normaux.

En somme, l'état de ce malade est très satisfaisant ; il se comporte presque comme un individu normal.

L'évolution accentue encore cette impression. Les pesées journalières montrent que le malade perd de son poids et l'ascite devient moins tendue.

Nous avons pratiqué, le 22 novembre, l'épreuve de la glycémie expérimentale.

4 heures : première ventouse, 1 gr. 46 par litre.

5 heures : deuxième ventouse, 1 gr. 77 par litre.

6 heures : troisième ventouse, 1 gr. 96 par litre.

Le coefficient glycémique après 1 heure est égal à 1,21 ; après 2 heures 1,34. Contre la règle, le second est plus élevé que le premier : il est à la limite de l'état normal.

D'après les résultats de l'épreuve on devrait donc considérer ce foie comme presque physiologique : les détails cliniques qui précèdent ne s'opposent nullement à cette hypothèse : on sait depuis longtemps que l'état fonctionnel dans les cirrhoses hyper-

trophiques est bien meilleur que dans les cirrhoses atrophiques.

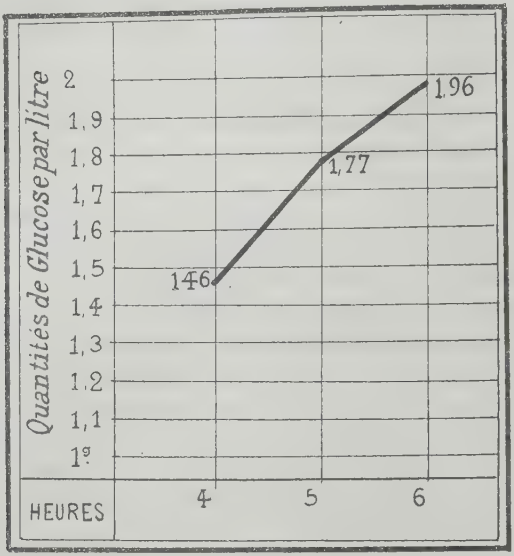

Fig. 25.

Glycosurie expérimentale : Urine de 4 heures : rien.

Urines de 5 heures, de 6 heures, de 7 heures : réaction verdâtre, se produisant pendant le refroidissement : s'il s'agit de sucre, c'est une glycosurie qui s'est produite au cours d'une glycémie relativement faible (1,77 au litre).

Septième cas (Cirrhose hypertrophique. Ethylique) : Au.... Antoine, âgé de 60 ans, maçon (salle Lasègue nº 14).

Antécédents familiaux. — Rien à noter.

Antécédents personnels. — Jamais malade, sauf une pneumonie à 15 ans.

Antécédents alcooliques. — Nets : trois litres et demi de vin par jour : sans compter l'absinthe et l'alcool dans le café ; aussi, quelques symptômes d'intoxication, tremblement des doigts, pituites, crampes dans les mollets.

Histoire de la maladie. — Elle se réduit à presque rien, il entre à l'hôpital parce qu'il souffre de l'estomac et qu'il vomit.

Examen. — C'est un homme de 60 ans, robuste, ne paraissant pas son âge. Les cheveux et la barbe sont à peine grisonnants, la tem-

porale n'est pas flexueuse, il n'y a pas de cercle sénile. Le tégument présente une très légère teinte ictérique plus marquée aux conjonctives.

Appareil digestif. — Il éprouve des douleurs au creux épigastrique; elles surviennent immédiatement après le repas et se terminent souvent par un vomissement alimentaire. Il n'a pas de diarrhée, pas de constipation.

Foie. — La suite de l'examen montre un foie volumineux ayant 22 centimètres sur la ligne mammelonnaire; le bord inférieur est régulier, la face antérieure lisse et indolore.

Il n'y a pas de troubles du chimisme hépatique, pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas d'hémorrhoïdes.

Tous les autres appareils sont normaux; à la percussion la rate est un peu grosse (12 centimètres sur 8).

Il s'agit donc d'un malade dont l'état est, en somme, très satisfaisant; il ne reste que quelques jours dans le service et sort de l'hôpital pour reprendre son métier. Il est porteur d'une cirrhose hypertrophique éthylique, anascitique; l'éthylisme explique aussi les troubles gastriques qu'il présentait et qui ne se sont pas reproduits.

Nous avons pratiqué le 23 *novembre la glycémie alimentaire.*

A 4 heures, première ventouse : 1 gr. 10 par litre.

A 5 heures, deuxième ventouse : 1 gr. 41 par litre.

A 6 heures, troisième ventouse : 1 gr. 39 par litre.

Le coefficient glycémique après une heure égale 1,28 après deux heures 1,26.

La glycosurie expérimentale s'est montrée négative.

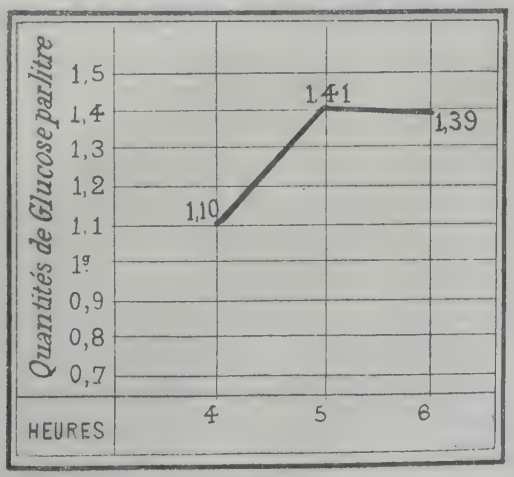

Fig. 26.

Dans ce cas donc, l'examen clinique et les épreuves sont d'accord pour conclure à l'intégrité fonctionnelle du foie.

C. Conclusions

De l'étude de ces malades, atteints de maladie du foie cliniquement nettes, nous pouvons tirer quelques conclusions :

1° *Quand il y a coefficient glycémique élevé, il y a insuffisance hépatique.*

Les observations des malades :
Lasègue n° 17 (fig. 15) ; Lasègue n° 4 (fig. 17) ; Gubler n° 3 (fig. 16) ; Gubler n° 18 (fig. 18) ; Lasègue n° 13 (fig. 20) ; Lasègue n° 29 (fig. 22), en sont la preuve.

On pourrait se demander si cette augmentation du coefficient glycémique n'est pas un signe de cachexie générale sans rapport spécial avec le foie. Nous ferons remarquer d'abord que si quelques-uns de nos malades (n° 3 de la salle Gubler par exemple) étaient à la période terminale de leur affection et par conséquent cachectiques, d'autres, comme le n° 13, le n° 3 de la salle Lasègue, le n° 10 de la salle Parrot ne peuvent être considérés comme tels. Par contre, nous verrons plus loin (voir fig. 26) des malades très cachectiques à coefficient glycémique normal.

Existe-t-il un rapport direct entre le degré de la lésion hépatique et la valeur du coefficient glycémique ? Nous croyons que oui, si l'on s'adresse au même malade, bien que nous n'en fournissions pas la preuve expérimentale. Mais les valeurs ne sont pas rigoureusement comparables d'un malade à l'autre : nos chiffres montrent que tel malade aura un coefficient glycémique de 1,80 et son foie sera cependant meilleur que celui d'un autre dont le coefficient n'est que de 1,70.

2° *Quand le coefficient glycémique est normal, on a le droit de dire qu'il n'y a pas insuffisance hépatique.* Le cas du n° 15 de la salle Gubler (voir fig. 19) qui semble contradictoire, nous paraît pouvoir être éliminé pour les raisons que nous avons fournies plus haut. Au contraire, les deux malades couchés aux

nos 6 et 14 de la salle Lasègue (V. fig. 25 et 26) prouvent ce que nous avançons. Ce sont des cirrhoses hypertrophiques indiscutables : le coefficient glycémique est normal et nous voyons par l'histoire clinique que leur foie doit être suffisant.

Généralisant ces résultats, nous croyons donc pouvoir conclure que le coefficient glycomique donne la mesure de l'insuffisance hépatique. Il est vrai que l'épreuve n'indique la valeur du foie qu'au point de vue de la fonction glycogénique ; ce n'est que par un postulat que l'on conclut d'une fonction hépatique aux autres fonctions. On a, en général, le droit de le faire : mais on ne saurait oublier que l'on a décrit des insuffisances hépatiques partielles (Gilbert et Carnot) (1) *; ce serait d'ailleurs une question à reprendre en comparant, sur un même cas, les résultats les plus récents procédés d'exploration (coefficient glycémique, coefficient azoturique, etc.).*

Voyons maintenant ce que donne l'épreuve de la glycémie expérimentale quand on l'applique à des malades dont l'affection semble résider essentiellement ailleurs qu'au foie.

2° OBSERVATIONS DE MALADES DONT L'AFFECTION NE SEMBLE PAS ÊTRE, ESSENTIELLEMENT TOUT AU MOINS, UNE AFFECTION HÉPATIQUE

Premier cas (Asystolie). - L... Marie, âgée de 60 ans, blanchisseuse (Salle Gubler, n° 15).

Antécédents familiaux. — Rien à noter.

Antécédents personnels. Elle n'a jamais été malade, sauf la rougeole. Elle a eu quatre grossesses normales.

Histoire de la maladie. — Elle la fait remonter à l'âge de 48 ans. A cette époque, elle eut son retour d'âge et contracta une congestion pulmonaire à la suite de laquelle elle garda des troubles dyspnéiques qui n'ont pas cessé. Dans le cours de ces douze dernières années, elle a été, à plusieurs reprises, traitée pour des crises d'asystolie liée à l'emphysème. C'est pour une crise du même ordre, mais plus violente qu'elle entre à l'hôpital le 22 octobre 1907.

1. Gilbert et Carnot *Les fonctions hépatiques*, 1902, p. 272.

Examen. — C'est une femme de 60 ans, obèse ; le visage présente une teinte pâle sur lequel tranche la cyanose des lèvres, les yeux sont saillants et brillants, les pupilles sont en myosis. Sur le thorax et l'abdomen, on note quelques noevi capillaires.

Les membres inférieurs sont le siège d'un œdème blanc, mou, non douloureux, prenant facilement le godet.

Appareil digestif. – L'appétit est normal, les selles sont régulières.

Foie. — Le bord supérieur affleure la cinquième côte, le bord inférieur est difficile à palper à cause de l'adiposité. Il doit dépasser notablement les fausses côtes, car il y a un point nettement douloureux à trois travers de doigt au-dessous d'elles. Il n'y a pas de circulation collatérale, mais une légère ascite, donnant de la matité dans les flancs.

L'urine est rare, haute en couleur, elle contient de l'urobiline et 1 gr. d'albumine par litre : il n'y a pas de sucre.

Appareil circulatoire. — On ne note pas d'autre symptôme fonctionnel que la dyspnée d'effort. Les jugulaires sont animées de battements systoliques ; le pouls est irrégulier, inégal, un peu rapide (92 par minute).

Au cœur, on constate un souffle systolique se propageant dans l'aisselle : les bruits sont un peu sourds à la base.

Appareil respiratoire. — Les deux poumons, surtout en arrière, présentent des symptômes d'emphysème (expiration lente et prolongée, nombreux râles sibilants et ronflants).

Le repos, la digitale améliorent assez rapidement l'état de la malade : mais, vers la fin de novembre, elle contracte une infection pulmonaire qui détermine une crise asystolique des plus violentes à laquelle la malade succombe malgré des saignées répétées (28 novembre 1907).

Autopsie. — Elle démontre qu'il s'agit d'une cardiopathie typique. Le point qui nous intéresse est la présence d'un foie cardiaque des plus nets. La congestion l'emporte sur la sclérose, il y a un certain degré de dégénérescence graisseuse.

Nous avons pratiqué l'épreuve de la glycémie alimentaire le 4 novembre, alors que la malade, remontée par la digitale, était dans un état relativement satisfaisant :

1 heure, première ventouse : 1 gr. 02 par litre.

2 h. 15, deuxième ventouse : 1 gr. 82 par litre.

3 h. 30, troisième ventouse : 1 gr. 55 par litre.

Le coefficient glycémique : après 1 heure, 1,78 ; après 2 heures, 1,55.

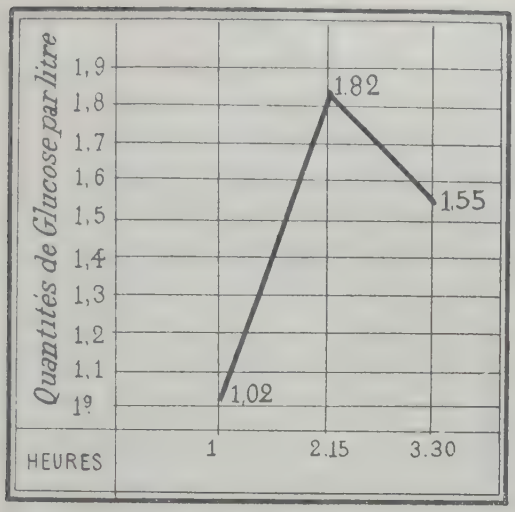

Fig. 27.

Les résultats de l'épreuve indiquent qu'il y a insuffisance hépatique : il n'y a nulle impossibilité à admettre qu'il en soit effectivement ainsi d'un foie cardiaque.

Deuxième cas (Emphysémateux hyposystolique). — Nous pouvons rapprocher de ce premier cas celui d'un malade également emphysémateux et hyposystolique, présentant aussi un foie cardiaque.

Pr... Jacques, âgé de 67 ans, boulanger (salle Lasègue, lit n° 10).

Rien à noter dans les antécédents héréditaires et personnels.

Histoire de la maladie. — On ne relève dans les antécédents aucune maladie infectieuse, pas de rhumatismes, ni de chorée.

Depuis une quinzaine d'années, le malade se plaint d'avoir la respiration courte : au moindre effort, il a des crises de dypsnée. Aussi ne quitte t-il guère les hôpitaux, sortant d'un service pour entrer dans un autre.

A l'examen, il s'agit d'un homme de 67 ans, obèse et facilement dyspnéique. Il présente parfois un léger œdème des jambes.

L'examen du thorax globuleux et dilaté révèle un emphysème considérable : l'examen du cœur permet de constater un léger bruit de galop : après le moindre effort, il y a une tachycardie manifeste.

Le foie ne présente rien à noter, sauf que le palper de la région hépatique est un peu douloureux.

Nous avons pratiqué, le 23 septembre, le dosage du glucose

du sang, avant et après le repas (pain, viande et légumes). C'est une des rares fois où nous n'ayons pas procédé au moyen d'ingestion de glucose.

A midi (avant le repas), 1 gr. 80 par litre.

A 2 heures (après le repas), 2 gr. 61 par litre.

Le coefficient glycémique, après 2 heures est : 1,45.

Ce malade, atteint très vraisemblablement de cirrhose cardiaque, présente donc une insuffisance hépatique légère.

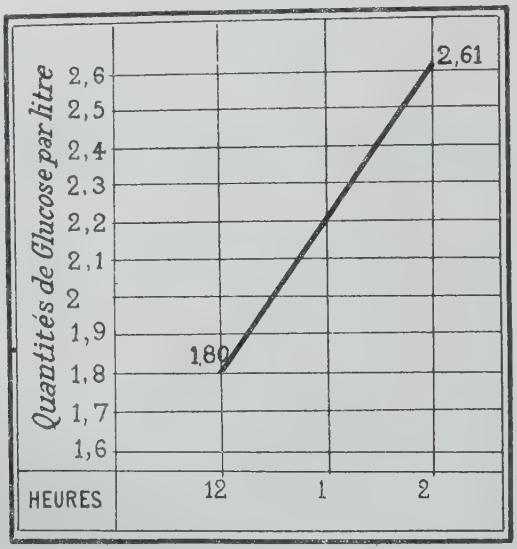

Fig. 28.

Troisième cas (Diabète insipide). — Nous allons revenir ici sur l'histoire d'un malade que nous avons déjà rencontré plus haut (Voir p. 60).

F... Paul, âgé de 25 ans, polyurique et tuberculeux.

Nous avons pratiqué sur lui, le 5 novembre, l'épreuve de la glycémie expérimentale :

8 heures, première ventouse : par litre 0 gr. 94.

9 heures et demie, deuxième ventouse : par litre 1,10.

Le coefficient glycémique, après une heure et demie, est égal à 1,17. C'est un coefficient normal : le foie de ce malade, si

l'on en croit l'épreuve ne présente pas de symptôme d'insuffisance hépatique.

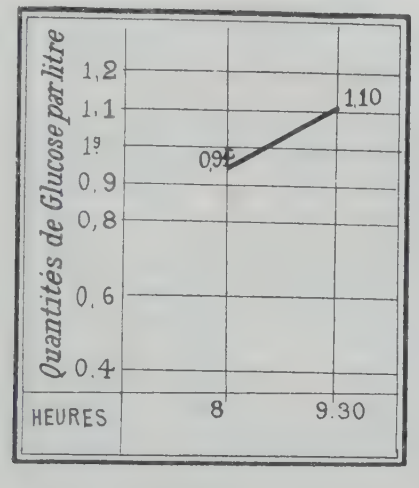

Fig. 29.

Quatrième cas (Diabète insipide). — Il en va tout différemment pour B... Joseph, âgé de 47 ans, également polyurique aglycosurique, que nous avons également rencontré plus haut (voir p. 61).

Le 23 *novembre*, nous procédons à la glycémie expérimentale.

A 9 heures, première ventouse scarifiée, 1 gr. 07 par litre.

A 10 heures, deuxième ventouse scarifiée, 2,74 par litre.

A 3 h. 1/4, troisième ventouse scarifiée, 1,59 par litre.

Coefficient glycémique : après 1 heure, 2,56 ; après 2 heures, 1,48.

La glycosurie alimentaire a été cherchée en même temps ; aucun échantillon n'a montré de sucre ; elle s'est donc montrée négative malgré l'hyperglycémie assez nette (2,74).

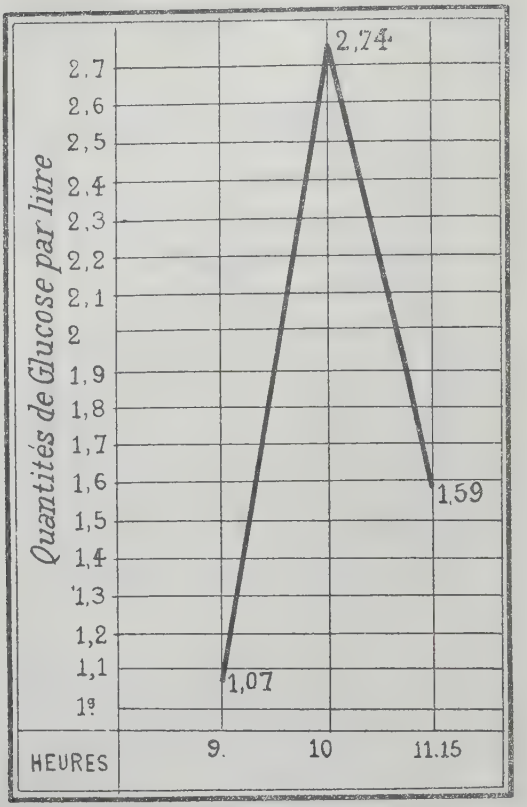

Fig. 30.

Ce malade, ancien éthylique, se comporte donc d'une façon essentiellement différente de notre premier polyurique ; nous croyons devoir conclure de l'épreuve à une notable insuffisance hépatique. Il serait sans doute glycosurique s'il n'intervenait chez lui une certaine imperméabilité rénale pour le glucose.

Cinquième cas (Néphrite subaïgue). - J... François, âgé de 41 ans, journalier (Salle Lasègue n° 10).

Antécédents héréditaires et personnels. — Rien à noter. Il a toujours été bien portant sauf une fièvre typhoïde à 14 ans.

Histoire de la maladie. — Date d'avril 1907 ; il eut à cette époque une pleurésie : en même temps que l'épanchement pleural, on vit survenir de l'œdème des jambes et l'examen des urines y décela la présence d'al-

bumine. Depuis cette époque le malade a toujours été en état d'urémie à forme dyspnéique ; il a essayé, à plusieurs reprises, de reprendre son travail, mais perdait aussitôt haleine. Il se décide à entrer à l'hôpital le 16 novembre 1907.

C'est un homme de 41 ans au teint mat et terreux ; les paupières sont légèrement bouffies ; on ne note rien extérieurement que l'œdème des membres inférieurs.

Appareil respiratoire. — On ne note presque rien à l'examen des poumons : la dypsnée du malade est donc d'origine toxique.

Appareil circulatoire — Le pouls est rapide, il bat à 104, irrégulier, inégal. Les veines du cou sont animées de battements systoliques.

A l'auscultation, on entend un bruit de galop et, à la pointe, un souffle systolique léger se propageant vers l'aisselle.

Foie. — Il est augmenté de volume, descend à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes et occupe, sur la ligne mammelonnaire, une hauteur de 19 centimètres. Son palper est douloureux.

La rate est également grosse.

Les urines sont abondantes, peu colorées, leur quantité oscille entre un et trois litres. Elles contiennent une quantité extrêmement considérable d'albumine (12 gr. par litre).

Nous sommes ici en présence d'un malade complexe : à la néphrite très intense se superpose une cardiopathie qui explique sans doute le volume et la sensibilité du foie.

Nous avons pratiqué, le 3 décembre, la glycémie alimentaire.

2 heures : première ventouse, 1 gr. 48 par litre.

3 h. 10, deuxième ventouse, 2 gr. 73 par litre.

Le cœfficient glycémique après une heure est ici 1,84.

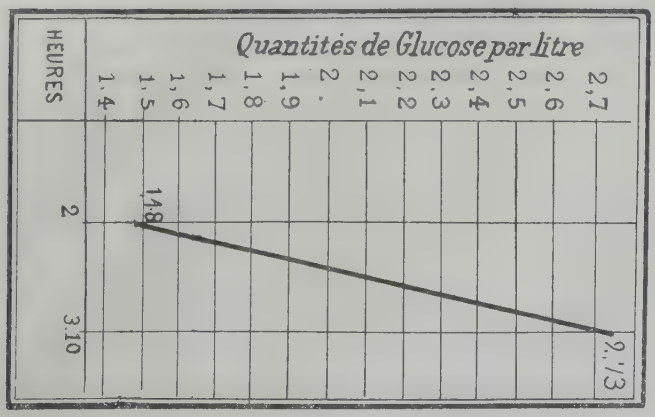

Fig. 31.

La glycosurie expérimentale s'est montrée négative dans tous les échantillons : ceci ne saurait étonner étant donnée l'intensité de la néphrite.

Malgré la complexité du cas, nous croyons que l'on peut conclure, des résultats de l'épreuve, à l'existence d'une insuffisance hépatique.

Sixième cas (Alcoolique) : L... Léon, âgé de 37 ans, déménageur (salle Follin, lit n° 11).

Antécédents familiaux. — Rien à noter.

Antécédents personnels. — Il n'a jamais été malade.

C'est un alcoolique avéré, buvant des quantités excessives de vin : aussi présente-t-il des symptômes d'intoxication : il aurait, par instants, de vraies périodes de confusion mentale. Il entre en chirurgie le 1er décembre pour y subir la cure radicale d'une hernie.

Examen. — C'est un homme de 37 ans, vigoureux, à l'examen extérieur duquel on ne relève rien. Les poumons et le cœur sont normaux. Le foie semble déborder légèrement les fausses côtes, mais il n'est pas dur : il doit présenter un certain degré de dégénérescence graisseuse. On ne relève ni circulation collatérale, ni ascite. Les urines sont normales et ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni urobiline.

Le 14 décembre, épreuve de la glycémie alimentaire.

A 3 heures, première ventouse : 1 gr. 34 par litre.

A 4 heures, deuxième ventouse : 1 gr. 88 par litre.

A 5 heures, troisième ventouse : 1 gr. 38 par litre.

Le coefficient glycémique, après 1 heure 1,40 ; après 2 heures 1,04.

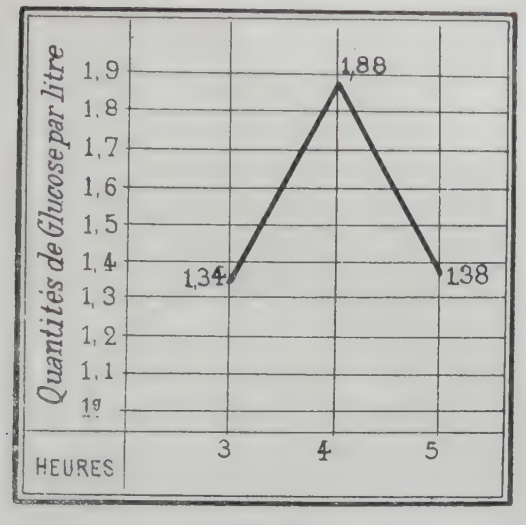

Fig. 32.

La glycosurie expérimentale pratiquée en même temps a été négative dans tous les échantillons. Nous croyons pouvoir conclure de l'expérience que si ce malade, encore jeune, a un foie touché par l'alcool, il semble, heureusement pour lui, que cette atteinte n'est que légère.

Nous voyons donc que parmi ces malades dont le foie ne semble pas l'organe le plus touché, les uns présentent un coefficient glycémique normal et les autres un coefficient glycémique élevé. Dans ces derniers cas, nous avons trouvé dans l'histoire clinique où l'examen objectif du malade des raisons suffisantes pour conclure à la probabilité de l'insuffisance hépatique (antécédents éthyliques, foie cardiaque).

CONCLUSIONS

I. Pour doser le sucre du sang, le meilleur procédé, à la fois très précis et suffisamment pratique, consiste à combiner la méthode de désalbuminisation de Bierry et Portier (par le réactif nitro-mercurique de Patein), au dosage volumétrique de l'oxydule de cuivre par la méthode de Mohr-Bertrand (par le sulfate ferrique et le permanganate de potasse). Il donne une erreur maxima de 3 p. 100.

Le tour de main que nous décrivons permet d'obtenir facilement, chez l'homme, au moyen d'une seule ventouse scarifiée, une assez grande quantité de sang bien mesuré, rendu incoagulable et où la glycolyse est supprimée. Ce procédé permet aisément les examens de sang en série, ce qui est capital comme nous le verrons.

Il suffit de 20 cent. cubes de sang pour faire un excellent dosage.

II. Comme l'a montré Claude Bernard, le glucose est un élément normal du sang. On ne sait exactement à quel état il se trouve, libre ou combiné à l'état de glucoside. Le sang contient aussi des corps chimiquement voisins du glucose et que l'on dose avec lui, au moins en partie : le plus important est l'acide glycuronique. Il renferme encore des substances plus complexes et mal connues qui, dans certaines conditions, peuvent dégager du glucose. Leur ensemble forme le sucre virtuel de Lépine.

Le sang contient en moyenne 1 gr. 25 à 1 gr. 50 de glucose par litre : mais la teneur n'est pas la même dans les divers seg-

ments vasculaires : il y a dans les artères un peu plus de sucre que dans les veines.

Aux divers instants de la journée, on observe des oscillations de la glycémie. Leurs causes sont très nombreuses : l'effort musculaire a un grand rôle, de même que l'alimentation hydrocarbonée. Nous avons montré que, chez tout sujet sain, il y a, après ingestion de glucose ou d'hydrates de carbone, une hyperglycémie expérimentale très nette. Il y a donc nécessité, quand on parle de glycémie, normale ou pathologique, de faire au moins deux examens, l'un immédiatement avant l'ingestion d'une dose de glucose que nous avons prise égale à 150 grammes, l'autre après cette ingestion. C'est en général au bout d'une heure que l'hyperglycémie est au maximum : elle baisse ensuite en quelques heures. Dans quelques cas le maximum est plus tardif : nous ne pouvons, pour le moment, dire si la cause en est intestinale ou hépatique.

Les rapports des chiffres de la glycémie, avant et après l'ingestion de glucose ont un intérêt capital. Nous les désignons sous le nom de « coefficients glycémiques ». D'après ce que nous venons de dire, c'est le coefficient glycémique après une heure, $\frac{\text{Taux glycémique une heure après l'ingestion}}{\text{Taux glycémique avant l'ingestion}}$, qui a le plus d'intérêt. Dans quelques cas, il faut rechercher les coefficients glycémiques après deux heures, trois heures, parfois davantage encore.

III. Pour expliquer les résultats obtenus chez les sujets normaux, nous pouvons admettre qu'il existe chez eux une certaine perméabilité du foie au glucose. Elle est relativement minime : nous n'avons jamais vu, chez eux, le coefficient glycémique dépasser 1,3. Chez les malades atteints d'affections hépatiques diverses, l'hyperglycémie expérimentale est bien plus marquée : le coefficient augmente : il dépasse souvent 2 ; nous ne l'avons cependant jamais vu atteindre 3. Chez ces mêmes malades, on peut observer parallèlement la glycosurie alimentaire (ou expérimentale). Mais les résultats fournis par elle sont infiniment moins sensibles et moins précis. Nous croyons pouvoir rappor-

ter cette hyperglycémie à une augmentation pathologique de la perméabilité hépatique, par insuffisance de fixation. Pour nous, l'élévation du coefficient glycémique est le meilleur signe qu'on puisse donner de l'insuffisance hépatique.

VU :
Le Professeur, Président de thèse,
DEBOVE.

VU :
Le Doyen,
D. LANDOUZY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD.

Baudouin

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIÈRE PARTIE. — TECHNIQUE 3

I. — Récolte du sang 3
II — Désalbuminisation. 6
III. — Dosage du glucose 10
IV. — Exposé de la technique personnelle 12

DEUXIEME PARTIE. — LA GLYCÉMIE NORMALE 21

CHAPITRE PREMIER. — Etude qualitative des sucres du sang. 21

A. — Le glucose du sang. 21
B. — Il existe dans le sang d'autres substances réductrices que le glucose 25

CHAPITRE II. — Etude quantitative des sucres du sang . . 28

I. — *Variations de la glycémie suivant le vaisseau.* 29
II. — *Variations physiologiques de la glycémie.* . 33

CHAPITRE III. — Origine et destinée du sucre du sang . . 49

I. — Origine du sucre du sang 49
II. — Destinée du sucre du sang 53

TROISIEME PARTIE. — LES GLYCÉMIES PATHOLOGIQUES . . 59

I. — Les hyperglycémies. 59
II. — Les hypoglycémies. 62

QUATRIÈME PARTIE. — GLYCÉMIE ET GLUCOSURIE EXPÉRIMENTALES 63

CHAPITRE PREMIER. — La glucosurie expérimentale . . . 63
CHAPITRE II. — La glycémie expérimentale 74

I. — Observations de malades atteints d'affections hépatiques nettes 76

Pages

A. — *Observations avec autopsie* 76
B. — *Observations sans autopsie* 87
C. — *Conclusions*. 100

II. — Observations des malades dont l'affection ne semble pas être, essentiellement tout au moins, une affection hépatique 101

Conclusions 111

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE G. JACQUES, PARIS.